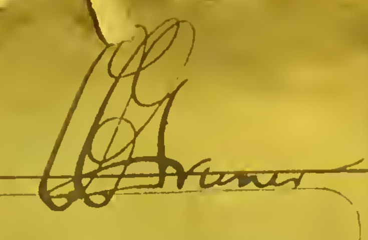


Moderne ärztliche Bibliothek

herausgegeben von

Dr. Ferdinand Karewski, Berlin.

Heft 1.

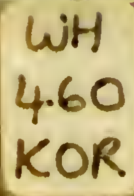
Die wissenschaftlichen Grundlagen der Kryoskopie in ihrer klinischen Anwendung.

Von

Prof. Dr. A. von Korányi
Budapest.

Preis 1 Mark.

BERLIN.
Verlag von Leonhard Simion Nf.
1904.



Presented by Dr. [illegible]
20-5-22

Die wissenschaftlichen Grundlagen der Kryoskopie in ihrer klinischen Anwendung.

Von

Prof. Dr. A. von Korányi
Budapest.

BERLIN.
Verlag von Leonhard Simion Nf.
1904.

In den letzten zwei Decennien wird die Entwickelung der Chemie durch das immer stärkere Hervortreten der physikalisch-chemischen Forschungsrichtung charakterisiert. Wie van't Hoff[1]) sagt, fufst die Neuentwickelung der physikalischen Chemie sozusagen auf zwei Grundsteinen, wovon der eine gewöhnlich als „Theorie der Lösungen" bezeichnet wird, der andere die Anwendung der Thermodynamik auf chemische Probleme ist. Bei der innigen Beziehung zwischen der Chemie und den biologischen Wissenschaften wäre es geradezu wunderbar, wenn eine so bedeutende Erscheinung auf dem Gebiete der Chemie, wie der überraschende Aufschwung ihres physikalischen Teiles, nicht befruchtend auf die Erforschung der Lebensvorgänge gewirkt hätte. Und es ist in der Tat nicht zu verkennen, dafs die Bedeutung der physikalischen Chemie für die Biologie und für die medizinischen Wissenschaften stetig zunimmt und für die Zukunft Grofsartiges verspricht. „Wie auf diesem Gebiete haben selten mehrere Wissenschaftszweige einander die Hand gereicht, Mathematik, Physik, Chemie, Anatomie und Physiologie" (van't Hoff l. c.) Diese Reihe wurde in den letzten Jahren durch die physiologische Pathologie und die klinische Medizin ergänzt, in welcher das Ergebnis des Zusammenwirkens so vieler Zweige der Wissenschaft bereits das praktische Handeln zu beeinflussen im Begriffe ist.

Vor allem verdanken wir der physikalischen Chemie die Einführung einer neuen Untersuchungsmethode, der Messung der osmotischen Drucke auf Grund der Bestimmung des Gefrierpunktes der Lösungen, der Kryoskopie. In dem Folgenden wollen wir uns auf die Besprechung derjenigen Tatsachen beschränken, welche auf physiologisch-pathologischem Gebiete der Kryoskopie zu verdanken sind, und welche die ersten für den Kliniker bedeutsamen Resultate der physikalischen Chemie repräsentieren. Zu ihrem Verständnis ist

die genaue Kenntnis der physikalischen Grundlagen der Kryoskopie unerläfslich. Daher müssen wir dem physiologisch-pathologischen Teile dieser Abhandlung eine kurze physikalische Einleitung voranschicken.[2])

Van't Hoffs Theorie der Lösungen.

Die Gase erfüllen jeden ihnen gebotenen Raum gleichförmig. In ihrem Bestreben einen möglichst grofsen Raum auszufüllen, üben sie einen Druck auf die Wandungen des sie enthaltenden Gefäfses. Dieser Druck kann am Manometer abgelesen werden.

Die Theorie des Manometers kann kurz folgenderweise zusammengefafst werden. Durch die Beweglichkeit des Quecksilbers gestattet das Manometer dem Gase eine geringe Volumveränderung. Wenn die dabei geleistete Volumarbeit gleich derjenigen Arbeit wird, welche der Hebung der Quecksilbersäule entspricht, wird ein Gleichgewichtszustand erreicht. Bei diesem repräsentiert die Höhe der Quecksilbersäule die Arbeit bei ihrer Hebung. Da diese der Volumarbeit des Gases gleich, und letztere dem Gasdruck proportional ist, kann die Höhe der Quecksilbersäule als Mafs des Gasdrucks gelten.

Gleich den Gasen in einem verschlossenen Gefäfse verteilen sich die gelösten Stoffe gleichmäfsig in dem vom Volum des Lösungsmittel dargebotenen Raume. So wie das Bestreben der Gase nach unbegrenzter Ausdehnung in einem geschlossenen Gefäfse Druck erzeugt, kann das Bestreben der gelösten Stoffe einen möglichst grofsen Raum zu erfüllen, als Druck nachgewiesen werden. Dieser Druck wird als osmotischer Druck bezeichnet. Zu seinem Nachweise sind dieselben Bedingungen zu erfüllen, unter welchen das Manometer den Gasdruck mifst: es ist dafür zu sorgen, dafs eine geringe Volumveränderung der Lösung möglich sei. Bei eintretender Volumveränderung wird die geleistete Arbeit die Gröfse des osmotischen Druckes angeben.

Eine Volumveränderung der gelösten Stoffe ist nur möglich, wenn die Menge des Lösungsmittels veränderlich ist. Um dies zu erreichen, wird das die Lösung enthaltende Gefäfs in das reine Lösungsmittel gestellt und mit Wänden versehen, welche das Lösungsmittel frei durchtreten lassen, während sie für den gelösten Stoff undurchdringlich sind. Solche Wände werden als „semipermeable“ bezeichnet.

Ihre Herstellung gelang zuerst M. Traube.[3]) Er brachte zwei Lösungen vorsichtig in Berührung, welche mit einander einen Niederschlag erzeugen. An der Berührungsfläche bildete sich eine zarte „Niederschlagsmembran“, welche sich für Wasser permeabel, für gelöste Stoffe, besonders aber für die an der Bildung der Membran beteiligten Stoffe impermeabel erwies. Pfeffer[4]) erzeugte solche Niederschlagsmembrane in den Poren von Thonzellen, und erhielt auf diese Weise semipermeable Wände, welche einen bedeutenden Druck aushalten können. Wird eine so präparierte Thonzelle mit einer Lösung gefüllt, durch ein Manometer verschlossen und in das Lösungsmittel gestellt, so saugen die gelösten Moleküle in ihrem Bestreben, einen möglichst grofsen Raum auszufüllen, das Lösungsmittel durch die Poren der semipermeablen Wand an. Das einströmende Lösungsmittel vergröfsert das Volum der Lösung: es wird Volumarbeit geleistet. Gleichzeitig wird der Volumzunahme entsprechend das Quecksilber des Manometers gehoben. Wenn es zwischen der dazu erforderlichen und der Volumarbeit zum Gleichgewichte kommt, kann am Manometer der osmotische Druck der Lösung genau so, wie ein beliebiger Gasdruck abgelesen werden.

Auf diese Weise stellte Pfeffer fest, dafs der osmotische Druck von der Natur des gelösten Stoffes, von der Konzentration und von der Temperatur abhängig ist.

Diese direkte Methode der osmotischen Druckmessung hat mit aufserordentlichen technischen Schwierigkeiten zu kämpfen. Ihre Ergebnisse wurden wesentlich durch indirekte Methoden ergänzt. H. de Vries[5]) ist bei seinen Untersuchungen von der Tatsache ausgegangen, dafs das Protoplasma von Pflanzenzellen in Lösungen, deren osmotischer Druck (wasseranziehende Kraft) gröfser als der des Protoplasmas ist, der Lösung Wasser abgibt, folglich schrumpft, während die Zellwand ihre ursprüngliche Form behält. Dadurch entsteht innerhalb der Zellenwand ein durch die Lösung erfüllter Raum: Plasmolyse (Pringsheim). Daraus folgt, dafs der osmotische Druck einer Lösung, welche eine eben merkliche minimale Plasmolyse herbeiführt, etwas gröfser ist, als der osmotische Druck des Protoplasmas, und dafs zwei Lösungen, welche dieselbe minimale Plasmolyse verursachen, denselben osmotischen Druck haben, also „isotonisch“ (isosmotisch) sind.

Bald nach de Vries haben Donders und Hamburger[6]) diejenigen Konzentrationen verschiedener Lösungen ermittelt, in welchen die roten Blutkörperchen eben anfangen, ihren Farbstoff abzugeben und es stellte sich heraus, dafs die im Sinne von de Vries isotonischen Lösungen auch auf den Blutfarbestoffaustritt dieselbe Wirkung haben. Aus den osmotischen Untersuchungen nach den Methoden von de Vries und Hamburger ergab sich, dafs die isotonischen Lösungen ähnlicher Stoffe die gelösten Stoffe in Mengen enthalten, welche ihrem Molekulargewichte proportional sind, folglich enthalten isotonische Lösungen im selben Volum die gleiche Anzahl gelöster Moleküle, sind also **„äquimolekular“**. Aufserdem haben Donders und Hamburger bewiesen, dafs bei einer gegebenen Temperatur isotonische Lösungen bei jeder Temperatur isotonisch sind, dafs also die osmotischen Drucke verschiedener Stoffe durch die Temperatur in gleicher Weise beeinflusst werden.

Aus diesen Ergebnissen, im Verein mit den Ergebnissen von absoluten osmotischen Druckmessungen nach Pfeffer läfst sich ein allgemein gültiges Gesetz für den osmotischen Druck ableiten. Nach Pfeffer ergibt sich für eine 1prozentige Rohrzuckerlösung ein osmotischer Druck von 0,649 Atmosphären. Das Volum von 100 g 1prozentiger Rohrzuckerlösung beträgt bei 0° 99,7 ccm. Das Molekulargewicht des Rohrzuckers ist 342. Da der osmotische Druck der Konzentration proportional ist, läfst sich aus diesen Daten das Volum einer Rohrzuckerlösung leicht berechnen, die bei einem osmotischen Druck von einer Atmosphäre ein Mol (= ein Gramm Molekül, also für Rohrzucker 342 g) Rohrzucker enthalten würde. Dieses Volum beträgt $99{,}7 \times 342 \times 0{,}649 = 22{,}13$ l. Da äquimolekulare Lösungen bei derselben Temperatur denselben osmotischen Druck ausüben, läfst sich das Resultat dieser Berechnung verallgemeinern. **Daraus folgt, dafs ein Mol eines beliebigen Stoffes in 22,13 l Wasser gelöst bei 0° einen osmotischen Druck von einer Atmosphäre ausübt.***)

Dieses Gesetz bildet die Grundlage der Theorie der Lösungen von van't Hoff[7]). Sie ergibt sich, wenn wir die Gesetze der Lösungen und der Gase vergleichen:

---

*) Über die scheinbaren Ausnahmen von diesem Gesetz vgl. weiter unten.

Gasgesetze.

1. Der Gasdruck ist bei konstanter Temperatur der in der Volumeinheit enthaltenen Gasmenge proportional (Boyle und Mariotte).

2. Bei konstantem Volum ist der Gasdruck unabhängig von der Natur des Gases der absoluten Temperatur (den von — 273° gezählten Celsiusgraden) proportional (Gay Lussac und Dalton).

3. Bei gleichem Druck und gleicher Temperatur enthalten gleiche Volumina verschiedener Gase eine gleiche Anzahl von Molekülen (Avogadro).

Dem entsprechend ist der Gasdruck bei 0° gleich einer Atmosphäre, wenn ein Mol eines beliebigen Gases einen Raum von 22,35 Liter erfüllt (Reignault).

4. Der Druck eines Gasgemisches ist der Summe der einzelnen Partialdrucke gleich (Dalton).

Gesetze der Lösungen.

1. Bei konstanter Temperatur ist der osmotische Druck der Konzentration, also der in der Volumeinheit der Lösung enthaltenen Menge des gelösten Stoffes proportional.

2. Bei konstanter Konzentration ist der osmotische Druck unabhängig von der Natur des gelösten Stoffes (Donders und Hamburger) der absoluten Temperatur proportional (van't Hoff).

3. Bei gleichem osmotischen Drucke und gleicher Temperatur enthalten Lösungen verschiedener Stoffe in der Volumeinheit die gleiche Anzahl gelöster Moleküle (van't Hoff).

Dementsprechend ist der osmotische Druck einer beliebigen Lösung, welche in 22,13 Liter ein Mol des gelösten Stoffes enthält, gleich einer Atmosphäre.

4. Der osmotische Druck einer Lösung, welche verschiedene Stoffe gelöst enthält, gleicht der Summe jener osmotischen Drucke, welche die einzelnen gelösten Stoffe als Partialdrucke ausüben.

Aus der vollkommenen Übereinstimmung der Gesetze der Gase und der Lösungen folgt das Gesetz von van't Hoff:

Gelöste Stoffe üben in ihren Lösungen denselben Druck als osmotischen aus, welchen sie bei gleicher Temperatur und gleichem Volum als Gase ausüben würden.

Van't Hoff's Law

Eine ganz besonders prägnante Bestätigung dieses Gesetzes ergibt sich daraus, daſs eine Flüssigkeit aus einem Gas genau soviel absorbiert, als erforderlich ist, damit der

A solvent dissolves as much gas as will make the pressure of the solution = pressure of gas above the solution.

osmotische Druck der Gaslösung und der Gasdruck über der Lösung gleich werden.

Bevor wir diesen Abschnitt schliefsen, ist noch zu bemerken, dafs die Gesetze der Lösungen genau so wie die Gasgesetze nur sogenannte Grenzgesetze sind, welche nur im Falle unendlicher Verdünnung in aller Strenge genau sind. Verdünnungen jedoch, wie diejenigen, welche im Organismus eine Rolle spielen, lassen noch die Anwendung dieser Gesetze zu.

Messung des osmotischen Druckes mittelst der Kryoskopie.

Wird einer Lösung durch ausfrieren lassen ein geringer Teil des Lösungsmittels entzogen, so kommt eine entsprechend geringe Zunahme der Konzentration zustande, da das Volum der gelösten Stoffe etwas vermindert wird. Sind wir in der Lage, die dabei geleistete Volumarbeit zu messen, dann verfügen wir über eine Methode der osmotischen Druckmessung, deren Theorie genau dieselbe ist, wie die des Manometers. Als eine der Volumarbeit bei der Konzentrationserhöhung proportionale Gröfse stellt sich nun die Erniedrigung des Gefrierpunktes dar. Daraus folgt, dafs wir in der Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung von Lösungen, in der Kryoskopie, über eine äufserst einfache Methode der osmotischen Druckmessung verfügen.

Basis of Cryoscopy

Die experimentellen Beweise der Berechtigung einer solchen Verwendung der Kryoskopie sind die folgenden.

Der Gefrierpunkt einer Flüssigkeit wird erniedrigt, wenn man in derselben irgend einen Stoff löst. Die Erniedrigung ist der Konzentration proportional. (Blagden.) — 1. Blagden's Law

Äquimolekuläre Lösungen solcher Stoffe, welche bei der Lösung weder eine Kondensation, noch eine Dekomposition ihrer Moleküle erleiden, haben gleiche Gefrierpunktserniedrigungen. (Raoult.) — 2. Raoult's Law

Aus diesen Gesetzen folgt, dafs die Anzahl der in der Volumeinheit des Lösungsmittels enthaltenen gelösten Moleküle die Erniedrigung des Gefrierpunktes und den osmotischen Druck genau in derselben Weise beeinflussen, **dafs also die Gefrierpunktserniedrigung als Mafs des osmotischen Druckes gelten kann.**

Aus den Untersuchungen von Raoult (l. c.) folgt, dafs die Gefrierpunktserniedrigung einer wässerigen Lösung,

welche ein Mol des gelösten Stoffes in 100 g des Lösungsmittels enthalten würde, 18,5° betragen müfste. Da der osmotische Druck eines Mols des gelösten Stoffes in 22,35 l einer Atmosphäre gleich kommt, wäre der osmotische Druck eines Mols in 100 g des Lösungsmittels gleich dem Drucke von 223,5 Atmosphären. Daraus folgt, dafs einem osmotischen Drucke von 223,5 Atmosphären eine Gefrierpunktserniedrigung von 18,5°, also einer Gefrierpunktserniedrigung von 1° ein osmotischer Druck von $\frac{223,5}{18,5} = 12,05$ Atmosphären entspricht.

Wie vorzüglich diese Art der Berechnung den direkt ermittelten Werten entspricht, lehrt folgendes Beispiel: Die Gefrierpunktserniedrigung einer 1prozentigen Rohrzuckerlösung beträgt 0,054°. Demnach wäre ihr osmotischer Druck $0,054 \times 12,05 = 0,651$ Atmosphären. Aus der direkten Messung von Pfeffer ergibt sich nun für die 1prozentige Rohrzuckerlösung ein osmotischer Druck von 0,649 Atmosphären.

Von dem Gesetze von Raoult, nach welchem äquimolekulare Lösungen gleiche Gefrierpunkte haben, scheinen die Säuren, die Basen und die Salze abzuweichen und zwar sind ihre Gefrierpunktserniedrigungen gröfser, als ihrem Molekulargewichte entsprechen würde. Die Abweichung ist um so bedeutender, je verdünnter die Lösung ist. In unendlicher Verdünnung würden die Gefrierpunktserniedrigungen solcher Lösungen je nach der chemischen Zusammensetzung der gelösten Stoffe genau das 2-, 3-, 4- oder 5fache der gesetzmäfsigen Erniedrigung betragen.

So ist z. B. das Molekulargewicht des Kochsalzes 58,37. Daraus folgt, dafs eine 0,9prozentige Kochsalzlösung $\frac{0,9}{58,37} = 0,0154$ Mol Kochsalz in 100 ccm Wasser enthält. Da ein Mol in 100 ccm den Gefrierpunkt um 18,5° erniedrigt, müfste die Gefrierpunktserniedrigung der 0,9prozentigen Kochsalzlösung $18,5 \times 0,0154 = 0,285°$ betragen. Doch beträgt sie 0,564°, also fast das doppelte.

Dieser scheinbare Widerspruch zwischen dem Raoultschen Gesetze und dem Verhalten der erwähnten wässerigen Lösungen wurde in überaus glücklicher Weise durch die geniale Theorie der elektrolytischen Dissociation von Arrhenius[8]) erklärt. Erst nach dieser Erklärung trat die grofse Bedeutung und die allgemeine Gültigkeit des Gesetzes des osmotischen Druckes von van't Hoff und des Gesetzes der Gefrierpunktserniedrigung von Raoult in volles Licht.

An electrolyte is a substance able to conduct the galvanic current in a watery solution. It has a very high osm. pressure but regains normal o.p. when in a solution in wh. it cannot act as an electrolyte.

Die Basen, Säuren und Salze sind Elektrolyte, d. h. sie haben in wässerigen Lösungen die Fähigkeit, den galvanischen Strom zu leiten. Zugleich üben sie einen scheinbar abnorm grofsen osmotischen Druck. Diejenigen Stoffe, die einen gesetzmäfsigen osmotischen Druck ausüben, sind keine Elektrolyte. Nun hat sich herausgestellt, dafs die Elektrolyte in solchen Lösungsmitteln, in welchen sie ihre Leitfähigkeit einbüfsen, ebenfalls einen gesetzmäfsigen osmotischen Druck ausüben.

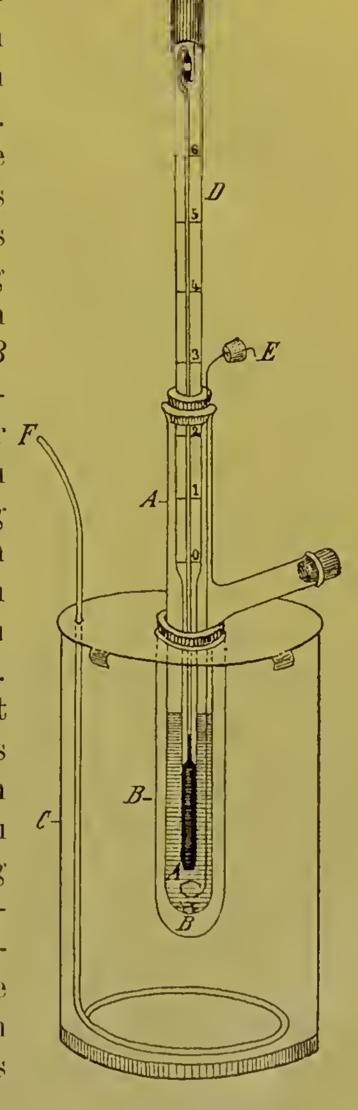
Aus dieser Erfahrung scheint zu folgen, dafs zwischen der abnormen Gefrierpunktserniedrigung (oder dem abnormen osmotischen Druck) und der Leitfähigkeit von Lösungen ein inniger Zusammenhang besteht.

Nach Faraday geht die Leitung der Elektrizität in den Lösungen von Elektrolyten so vor sich, dafs die Moleküle dieser Stoffe in entgegengesetzt geladene Bestandteile zerfallen, und diese mit ihren Ladungen in entgegengesetzten Richtungen zu den Elektroden wandern. Diese elektrisch geladenen Bruchstücke von Molekülen sind die sogenannten Jonen (Wanderer). So leitet z. B. eine Kochsalzlösung die Elektrizität, indem die neutralen NaCl-Moleküle in positiv geladene Na- und negativ geladene Cl-Jonen zerfallen. Nun hat Arrhenius die Theorie aufgestellt, dafs die elektrolytische Dissociation nicht erst dann erfolgt, wenn die Elektroden einer Batterie in die Lösung getaucht werden, sondern dafs dieser Vorgang mit dem gelösten Zustande der Elektrolyte zusammenhängt, dafs also z. B. der leitfähige Anteil der NaCl-Moleküle in der Lösung als Na- und Cl-Jonen enthalten sind, deren Dissociation im Augenblicke des Überganges in den gelösten Zustand erfolgt. Diese Jonen verhalten sich in jeder Beziehung wie selbständige Moleküle, üben denselben osmotischen Druck aus, und erniedrigen den Gefrierpunkt genau wie diese. Die Theorie der elektrolytischen Dissociation hat mächtig auf die Entwickelung der allgemeinen Chemie eingewirkt. Scheinbar weit auseinander liegende Erfahrungen haben neue Beweise ihrer Brauchbarkeit geliefert. Für uns liegt ihre Bedeutung darin, dafs sie die scheinbaren Ausnahmen von dem Gesetze von van't Hoff mit einem Schlage beseitigt und das abnorme Verhalten wässeriger Lösungen einfach darauf zurückführt, dafs ein (mit der Verdünnung wachsender) Teil der Moleküle der Elektrolyte bei

der Lösung je nach ihrer chemischen Zusammensetzung in 2 bis 5 Jonen zerfallen, und der osmotische Druck sowie die Gefrierpunktserniedrigung der in der Volumeinheit gelösten Zahl von Molekülen + Jonen proportional sind.

Die Methodik der Kryoskopie.

Zur Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung zu physiologischen und klinischen Zwecken wird meistens Beckmanns Apparat benutzt (s. Fig.). Das mit einem seitlichen Stutzen versehene Probierrohr *A* wird in dem weiteren Rohr *B* befestigt. Der Raum zwischen beiden dient als Luftmantel. Die beiden Röhren werden in die zentrale Öffnung des Deckels eines gröfseren Gefäfses *C* geschoben. Das grofse Gefäfs enthält die Kältemischung (meistens Eis und Kochsalz). Sein Deckel trägt aufser der Öffnung für *B* eine zweite für ein gewöhnliches Thermometer, an welchem die Temperatur der Kältemischung beobachtet werden kann, und eine dritte grofse Öffnung für einen Rührer *F* aus gebogenem Drahte. Diese Öffnung dient zugleich zum Einfüllen der Kältemischung, zum Hinzusetzen von Eis, Salz oder Wasser. Die Flüssigkeit, deren Gefrierpunkt ermittelt werden soll, kommt in das innere Rohr *A*. Dieses ist mit einem zweimal durchbohrten Gummistopfen verschlossen. In die zentrale Bohrung wird das Beckmannsche Thermometer *D* befestigt, während in die seitliche Bohrung eine kurze Glasröhre als Führung für den Stiel des unten mit einem Platinring endenden Rührers *E* dient.



Das Beckmann'sche Thermometer hat ein Skalenbereich von 5–6° und ist in Hundertstelgrade geteilt. Oben ist seine

Kapillare umgebogen und führt in ein kleines Quecksilberreservoir. Wird das Thermometer umgedreht, so kann durch vorsichtiges Klopfen ein Tröpfchen aus dem Quecksilber des Reservoirs zur Mündung der Kapillare gebracht, und durch Erwärmen des Thermometers mit dessen Quecksilberfaden vereint werden. Auf diese Weise wird die Menge des Quecksilbers im Thermometer soweit vergröfsert, bis sowohl der Gefrierpunkt des Wassers, wie der der zu untersuchenden Lösungen in das Bereich der Skala fallen. Wurde zu viel Quecksilber in die Kapillare hinübergeführt, so ist das Thermometer etwas zu erwärmen, und der am umgebogenen Ende der Kapillare vorragende Tropfen durch Klopfen von dem Quecksilberfaden zu scheiden und in das Reservoir zu bringen. Da diese Manipulationen zur Einstellung des Quecksilbers ziemlich langwierig sind, und bei klinischen Untersuchungen ein Skalenbereich von 4—5 Graden unter 0° vollkommen genügt, ist es zweckmäfsig, das Beckmann'sche Thermometer durch ein solches mit fixem 0° zu ersetzen.

Die Ausführung einer kryoskopischen Bestimmung gestaltet sich nun folgenderweise. Das grofse Gefäfs wird mit einer Kältemischung gefüllt, deren Temperatur bestimmt und je nach dem Zwecke der Bestimmung gewählt wird (s. unten). Dann wird das destilliertes Wasser enthaltende Rohr *A* unmittelbar in die Kältemischung gestellt. Erreicht die Temperatur in *A* etwa 0°, so wird es herausgenommen, aufsen gereinigt, in das weitere Rohr *B* geschoben und von nun an mit einem Luftmantel versehen in die Kältemischung zurückgebracht. In derselben erfolgt unter langsamen gleichmäfsigen Rühren mit dem Rührer *E* die Unterkühlung bis etwa —0,5°, dann wird durch heftiges Rühren das Gefrieren eingeleitet. Beim Beginn der Eisausscheidung steigt die Quecksilbersäule erst schnell, dann langsam, endlich stellt sie sich auf den Gefrierpunkt des Wassers ein. Ihr Stand wird, nachdem das Thermometer durch Anklopfen etwas erschüttert worden ist, an der Skala abgelesen und aufgeschrieben. Der betreffende Skalenteil entspricht 0°. Dieser Vorversuch ist auch bei Thermometern mit angeblich fixem 0° unentbehrlich, da derselbe veränderlich ist.

Nach diesem Vorversuch wird das destillierte Wasser aus dem Rohre *A* entfernt, die verschiedenen Teile des Apparates getrocknet, und in *A* eine solche Menge der zu untersuchenden Lösung gegossen, dafs diese das Quecksilbergefäfs des Thermo-

meters vollkommen bedeckt. Neuerdings werden nach den Angaben von Hamburger Apparate hergestellt, bei denen dieser Zweck mit 10 ccm Flüssigkeit erreicht werden kann. Nun verfahren wir genau wie bei der Bestimmung der Lage des Wasser-Gefrierpunktes. Wenn die Ausscheidung von Eis beginnt, geht der Quecksilberfaden in die Höhe und stellt sich auf einen unter 0° gelegenen Teil der Skala ein. Der Stand wird abgelesen und notiert. Die Differenz zwischen den Quecksilberständen bei der Gefrierpunktsbestimmung des Wassers und der Lösung gibt die Gefrierpunktserniedrigung der Lösung an.

Beckmann's Apparat hat die bedeutenden Vorzüge der Einfachheit und der kurzen Dauer der Bestimmungen, doch sind seine Fehlerquellen sehr bedeutend, sobald eine Anzahl von Regeln zu ihrer Vermeidung nicht beachtet werden. Diese Fehlerquellen führten viele Forscher zu ganz falschen Resultaten. Da sie in der medizinischen Literatur bis jetzt kaum Beachtung fanden, wird es von Nutzen sein, sie hier kurz auseinanderzusetzen.

Errors in the method.

1. Den Thermometern haften oft grobe Fehler an. Aus diesem Grunde dürften eigentlich nur geaichte und mit einem Normalthermometer verglichene Thermometer verwendet werden. Da aber der Nullpunkt veränderlich ist, mufs auch bei einem solchen Thermometer jeder Bestimmung eine Ermittelung der Lage des Gefrierpunktes des Wassers vorausgeschickt werden.

1. Be[illegible] in determining 0°C.

2. Bei der Eisausscheidung nimmt die Konzentration der Lösung zu. Dadurch wird die Gefrierpunktserniedrigung künstlich vergröfsert, und zwar umsomehr, je massenhafter die Eisausscheidung erfolgt. Die Menge des sich bildenden Eises ist der Unterkühlung proportional. Daraus folgt, dafs die Unterkühlung nicht zu weit gehen darf. Wird die Lösung blos um $0{,}5°$ unter ihren Gefrierpunkt unterkühlt, so beträgt die ausfallende Eismasse etwa $^1/_{60}$ der Flüssigkeit. Der daraus entstehende Fehler kann noch vernachlässigt werden. Um eine gröfsere Unterkühlung zu vermeiden, wird, sobald der Quecksilberfaden um etwa $0{,}5°$ unter den zu erwartenden Gefrierpunkt sinkt, ein an einer Platinöse haftendes Eiskrystallchen durch den seitlichen Stutzen der Probierröhre in die Flüssigkeit gesenkt, und dadurch die Eisausscheidung eingeleitet.

2. Don't undercool, else the concentration of solution continues increasing.

3. Nernst und Abegg[9]) haben festgestellt, dafs die Temperatur der Kältemischung die erhaltenen Gefrierpunktserniedrigungen hochgradig beeinflussen kann und zwar fällt die Gefrierpunktserniedrigung umso gröfser aus, je schneller die Kältemischung die Temperatur der Flüssigkeit herabsetzt. Um groben Fehlern aus dem Wege zu gehen, mufs also jede Gefrierpunktsbestimmung mit doppelten Probierröhren erfolgen. Durch den so hergestellten Luftmantel wird nämlich die Schnelligkeit der Wärmeentziehung herabgesetzt. Aufserdem ist ganz besonders darauf zu achten, dafs die Temperatur der Kältemischung nicht zu weit von der Gefriertemperatur der untersuchten Lösung falle. Der Unterschied darf höchstens 1,5—3° betragen.

4. Durch die hohe Temperatur der Aufsenluft und das Rühren wird der untersuchten Lösung Wärme zugeführt. Um diese Fehlerquelle zu vermeiden, bezw. den aus ihr hervorgehenden Fehler konstant zu machen, ist das Probierrohr von der Aufsenluft fest abzuschliefsen und das Rühren immer genau in derselben Weise auszuführen. Diese Bedingung kann nur durch einen maschinellen Betrieb des Rührers streng erfüllt werden.

5. Bei schneller Unterkühlung und mangelhaftem Rühren kann sich an den Wänden des Probierrohres eine Eisscheide bilden, welche die kühlende Wirkung der Kältemischung paralysiert. Diese Fehlerquelle wird durch die bereits erwähnten Cautelen: nicht zu kalte Kältemischung und maschinelles Rühren ausgeschaltet.

Werden diese Fehlerquellen ausgeschaltet, dann können die Gefrierpunktbestimmungen mit dem Beckmann'schen Apparat mit einem Fehler von weniger als 0,01° ausgeführt werden. Bei Nichtbeachtung der angegebenen Cautelen können aber die Versuchsfehler weit mehr betragen. Bei Harnuntersuchungen hat dies wenig zu bedeuten, während bei Blutuntersuchungen ein Fehler von 0,01° schon schwer wiegt. Dem Vernachlässigen der angegebenen Vorsichtsmafsregeln sind ziemlich zahlreiche falsche Angaben in der medizinischen Literatur zuzuschreiben.

Aus diesem Grunde schlage ich für die Zukunft zum klinischen Gebrauche Zickel's[10]) „Pektoskop" vor. Dasselbe unterscheidet sich von dem Beckmann'schen Apparat dadurch, dafs der Rührer durch

ein Uhrwerk bewegt wird, und dafs die einzelnen Teile des Apparates fest aneinander gefügt sind. Aufserdem gestattet eine ganz zweckmäfsige Vorrichtung das Ein- und Ausschalten des Luftmantels, ohne dafs der Apparat auseinandergelegt werden müfste. Die gröfsere Probierröhre *B* ist unten offen, und oben durch einen seitlichen Ansatz mit einem Ballon verbunden. Wird das innere Rohr herausgenommen, so fliefst die Kältemischung in das äufsere Rohr. Nun wird das innere Rohr in das äufsere gesteckt und die Kühlung geschieht bis etwa 0° ohne Luftmantel. Dann wird aus dem Ballon Luft in das äufsere Rohr geblasen. Die Kältemischung wird durch die Luft aus dem Rohre gedrängt und von nun an geschieht die Unterkühlung durch Vermittelung eines Luftmantels.

Selbstverständlich müssen die erwähnten Fehlerquellen auch bei dem Gebrauche des Pektoskopes berücksichtigt werden, doch gelingt das bei diesem Apparat leichter als bei demjenigen von Beckmann.

Eine weitere Vervollkommnung des Apparates könnte dadurch erreicht werden, wenn die Kältemischung nach dem Vorgange von Raoult durch Äther ersetzt werden würde.[11]) Dazu wäre ein luftdichter Verschlufs des grofsen Gefäfses erforderlich, in welchem eine kurze und eine andere fast bis zum Boden reichende Glasröhre anzubringen wären. Würde dann durch die kurze Röhre Luft aspiriert, (etwa durch ein an der Wasserleitung angebrachtes Gebläse) so könnte bequem eine sehr genaue und konstante Einstellung der Temperatur erreicht werden.

Physiologisch-pathologische Grundlagen der klinischen Anwendung der Kryoskopie.

In den verschiedenen Teilen des Organismus herrschen mehr oder weniger verschiedene osmotische Drucke, deren Höhe besonders von der Intensität und der Art des Stoffwechsels der Organe abhängt und sich je nach dem Wechsel von Ruhe und Arbeit verändert. Dadurch entstehen Druckgefälle, welche die Zufuhr von Nahrungsstoffen zu den Zellen und die Abfuhr der Schlacken des Stoffwechsels von den Zellen genau so regeln, wie die Gasdruckgefälle die Zufuhr des Sauerstoffs und die Abfuhr der Kohlensäure bewerkstelligen.[12]) Nach dem Nachweise der vollkommenen Übereinstimmung zwischen dem Verhalten der Gase und der gelösten festen Stoffe durch van't Hoff können in der Tat die von Pflüger[13]) erkannten Gesetze der Regulation des Sauerstoffstromes zu den Zellen und des Kohlensäurestromes von den Zellen unmittelbar auf die gelösten festen Nahrungsstoffe und Schlacken übertragen werden. Die durch den Stoffwechsel der Zellen hergestellten Druckgefälle werden in ihrer Wirkung dadurch kompliziert, dafs die Wände der Gefäfs-

spalten nicht für alle gelösten Stoffe in gleicher Weise permeabel sind,[14]) und dafs bei geringer Permeabilität die osmotischen Druckdifferenzen nur teilweise durch Diffusion der gelösten Stoffe ausgeglichen werden können und der Ausgleich teilweise durch Osmose, d. h. durch Massenbewegungen der Körpersäfte erzielt wird. Wie verschieden und wie veränderlich aber auch diese Druckgefälle sein mögen, wie verschieden auch die durch dieselben hervorgebrachten Bewegungen der gelösten Stoffe und der Flüssigkeitsmassen sich gestalten, streben sie bei höher organisierten Tieren alle einem konstanten und für den Organismus charakteristischen osmotischen Drucke zu. Die mannigfachen innern und äufsern Einflüsse, welche auf diesen osmotischen Druck verändernd einzuwirken bestrebt sind, bedingen höchstens ganz geringe und vorübergehende Schwankungen desselben. Die weitgehende Unabhängigkeit der osmotischen Druckverhältnisse des Organismus von störenden Einflüssen ist das Ergebnis des Zusammenwirkens äufserst komplizierter Regulierungsvorrichtungen, welche bei niedern Organismen noch fehlen und erst von den Teleostiern aufwärts zur Entwicklung gelangen (Bottazzi).[15])

Die Gefrierpunktserniedrigung der Körpersäfte wirbelloser Seetiere ist der des Meereswassers genau gleich (Bottazzi). Sie beträgt im Neapeler See 2,3°, bei Arcachon dagegen blos 1,89° (Rodier)[16]). Von den im Meere lebenden Wirbeltieren verhalten sich die Selachier wie die Wirbellosen. Eine Druckdifferenz zwischen dem umspülenden Meerwasser und den Körpersäften erscheint erst bei den Teleostieren. Die für sie charakteristische Gefrierpunktserniedrigung beträgt 1,04°. Bei den Reptilien erreicht die Gefrierpunktserniedrigung des Blutes (δ) ungefähr diejenige höherer Tiere, bei welchen sie zwischen merkwürdig engen Grenzen schwankt. So beträgt δ: (vgl. Hamburger v. l. c. S. 456).

Beim Schaf	0,55—0,67°
„ Rind	0,55—0,65°
„ Schwein	0,57—0,63°
„ Kaninchen	0,55—0,62°
„ Pferd	0,55—0,61°
„ Menschen	0,55—0,57°

Die konstantesten Werte sind also beim Menschen zu verzeichnen.

Nach meinen Erfahrungen, welche mit denjenigen meiner zahlreichen Mitarbeiter eine sehr grofse Zahl von Einzelbeobachtungen umfassen, beträgt δ beim gesunden Menschen meistens 0,56°, oft 0,55°, etwas seltener 0,57° und ganz ausnahmsweise 0,58°. Kümmell und Rumpel[17]) beobachteten bei nierengesunden Patienten 78 mal 0,56°, 31 mal 0,57°, 13 mal 0,55° und zweimal 0,53°. Ich habe an meinen Schülern die Erfahrung gemacht, dafs mit der Einübung der kryoskopischen Methodik die Abweichungen von 0,55—0,56° immer seltener werden und glaube, dafs die scheinbaren Grenzen von δ bei Gesunden sich diesen Werten nach jeder Verbesserung der Methodik immer mehr nähern werden.

Da 1° Gefrierpunktserniedrigung einem osmotischen Drucke von 12,05 Atmosphären bei 0° entspricht, **schwankt der osmotische Druck des Blutes gesunder Menschen (auf 37° berechnet) zwischen 7,55 und 7,97, und beträgt im Mittel 7,7 Atmosphären.**

Die Konstanz des osmotischen Blutdruckes ist mit vollem Rechte der Konstanz der Temperatur an die Seite zu stellen. Ihre Feststellung ist ohne Zweifel die bedeutendste Errungenschaft der osmotischen Druckmessung auf medizinischem Gebiete. Ihr Vorhandensein und ihr Fehlen bedingt einen ähnlichen Unterschied zwischen hoch- und niedrig organisierten Tieren, wie die Poikilo- und Homoiothermie und mit demselben Rechte unterscheidet Höber (l. c.) poikilosmotische und homoiosmotische Tiere, mit welchen wir von Kalt- und Warmblütern sprechen. **Unter den homoiosmotischen Tieren steht der Mensch mit dem konstantesten osmotischen Druck seines Blutes obenan und diese Konstanz den pathologischen Veränderungen gegenüber bildet den Grundstein, auf welchem sämtliche klinischen Anwendungen der Kryoskopie ruhen.**

Es wurde gelegentlich die Frage aufgeworfen, wie die überraschend hohen osmotischen Drucke keine aufserordentlichen Wirkungen hervorrufen. Die Antwort ist einfach. Auf die Oberfläche jeder Flüssigkeit wirkt der Binnendruck, welcher das Volum der Flüssigkeit zu verringern bestrebt ist und sich nach Tausenden Atmosphären beziffert. Diesem Drucke gegenüber kann ein osmotischer Druck von einigen Atmosphären ebensowenig nach aufsen zur Geltung kommen, wie der gleich grofse Druck eines komprimierten Gases in einem Gefäfs, dessen Wände Tausenden Atmosphären Widerstand leisten könnten (Ostwald).

Die erste grofse Frage, ohne deren Lösung eine klinische Verwertung der Kryoskopie des Blutes unmöglich wäre, lautet: wie bringt es der Organismus fertig, seinen

osmotischen Druck, unabhängig von der Art der Ernährung und dem Stoffwechsel konstant zu erhalten?

Bei der Beantwortung dieser Frage ist zunächst an die **Haut** zu denken. Im Süfswasserbade quellen wir nicht auf, im Seebade schrumpfen wir nicht, wie dies von Paul Bert für Frösche nachgewiesen wurde. Von den Teleostiern aufwärts wird der osmotische Druck selbst von im Wasser lebenden Tieren nicht durch die sie umspülende Flüssigkeit beeinflufst. Diese Tatsache beweist, dafs der osmotische Druck des „milieu intérieur“ vom „milieu éxtérieur“ durch eine Scheidewand abgegrenzt ist, welche im physikalischen Sinne sowohl für Wasser, wie für gelöste Stoffe impermeabel ist. Das bedeutet keineswegs, dafs die Haut vollkommen undurchlässig ist. Im Gegenteil wissen wir, dafs durch Verdunstung und in dem Schweifs beträchtliche Mengen von Wasser den Körper auf dem Wege der Haut verlassen, dafs folglich eine physiologische Permeabilität der Haut angenommen werden mufs. Durch diese Permeabilität wird die Haut zu einer aktiven Regulierungsvorrichtung des osmotischen Druckes. Vor allem führt die Verdunstung zu einer Zunahme desselben. Ähnlich wirkt dann die Schweifssekretion. Nach Ardin-Delteil[18] und Straufs[19]) ist der Schweifs eine meistens stark hypotonische Lösung. Die äufsersten Grenzen seiner Gefrierpunktserniedrigung sind bei Gesunden etwa 0,08 und 0,57°. Daraus folgt, dafs die osmoregulatorische Tätigkeit der Haut recht einseitig ist. Sie vermag nur eine Erhöhung des osmotischen Druckes des Organismus herbeizuführen und einer Anpassung an die Bedürfnisse des osmotischen Gleichgewichtes ist die Haut nur dadurch fähig, dafs sie je nach den Umständen viel oder wenig zu einer Erhöhung derselben beiträgt. Dafs auch diese einseitige Regulation eine ziemlich mangelhafte ist, geht daraus hervor, dafs die Wasserausfuhr durch die Haut innig mit äufseren physikalischen Bedingungen zusammenhängt. Als ich z. B. Kaninchen in einen überheizten Raum mit trockener Luft unterbrachte, nahm die Gefrierpunktserniedrigung ihres Blutes um einige Hundertstelgrade zu.

In der **Nahrung** werden dem Organismus grofse Mengen von festen Molekülen und viel Wasser zugeführt. Im allgemeinen nimmt zwar das Durstgefühl bei einer sehr konzentrierten Nahrung zu, bei einer sehr verdünnten dagegen ab. Dadurch wird eine gewisse Beschränkung der Veränderlich-

keit des osmotischen Druckes des Magen- und Darminhaltes erziehlt, doch ist diese Beschränkung von geringer Bedeutung und im allgemeinen schwanken Wasserzufuhr und Zufuhr von festen und gelösten Stoffen zwischen sehr weiten Grenzen und unabhängig von einander. Wie reagiert nun der osmotische Druck des Blutes auf die grofsen Veränderungen des osmotischen Druckes der Nahrung?

Viola[20]) bestimmte den Gefrierpunkt des Blutes vor und nach einer Malzeit, bestehend aus Suppe, einem Ei, 80 g Brot und 100 g Magerfleisch mit Salz bereitet, und konnte gar keinen Unterschied beobachten. Loeper[21]) bestimmte δ vor und nach dem Trinken von zwei Liter Tee („tisane“) und fand einmal gar keine Veränderung, zweimal eine Abnahme von δ um 0,01°, die also innerhalb der Fehlergrenzen der gewöhnlichen kryoskopischen Methodik gelegen ist. Daraus folgt, dafs die etwa stattfindenden Schwankungen des osmotischen Druckes des Blutes während der Verdauung und Resorption kryoskopisch nicht sicher nachweisbar sind. Unter aufsergewöhnlichen Verhältnissen kann dies allerdings geschehen. Bei einer drei Tage lang durstenden Katze Dresers[22]) erreichte δ 0,66°. Zu ähnlichen Resultaten gelangte Mayer[23]). Nagelschmidt[24]) konnte δ bei Kaninchen durch aufserordentlich reichliche Kochsalzzufuhr auf 0,8[illegible]°, Viola bei einem Menschen durch 20 g Kochsalz in 300 g Wasser von 0,58° auf 0,61° bringen. Loeper beobachtete zweimal eine Abnahme von δ um 0,02° beim Menschen nach dem Trinken von 2 Liter Flüssigkeit usw. Diese alimentären Veränderungen des osmotischen Druckes erinnern an diejenigen der Temperatur, welche vorkommen, wenn gewaltigen Eingriffen gegenüber die Wärmeregulation versagt, und ändern nichts an der Tatsache, dafs der osmotische Druck des Blutes eine merkwürdige Unabhängigkeit von dem osmotischen Drucke der Nahrung aufweist.

Wie ist aber diese Unabhängigkeit zu erklären? Sind ihre Bedingungen etwa in den Wandungen **des Verdauungskanals** zu suchen? Wir verfügen über ausreichende Kenntnisse, um diese Frage entschieden verneinen zu können.

Als erster hat Winter[25]) festgestellt, dafs der osmotische Druck des **Mageninhaltes** einem Gefrierpunkte von etwa 0,36° zustrebt. Näher wurde diese Tatsache von Róth und Straufs[26]) beleuchtet. Der Mageninhalt wird im Magen

durch eine massenhafte Wasserausscheidung, die sogenannte „Verdünnungssekretion“ soweit diluiert, dafs seine Gefrierpunktserniedrigung bis etwa 0,30° oder noch weiter verkleinert wird. Ist der Mageninhalt stark hypertonisch, so sind dazu eine bedeutende Wassersekretion und verhältnismäfsig eine lange Zeit erforderlich. Ist dagegen der Mageninhalt hypotonisch, so wird der Zweck mit einer geringen Verdünnungssekretion rasch erreicht. Dementsprechend pafst sich die Motilität des Magens dem osmotischen Drucke seines Inhaltes an. Ist dieser grofs, so verweilen die Ingesta lange im Magen; ist er gering, so entleert sich der Magen schnell (Straufs)[27]. Aus diesen Erfahrungen folgt, dafs der Magen den osmotischen Druck der Nahrung und nicht den des Blutes reguliert, indem es dem Blute je nach der Konzentration des Mageninhaltes viel oder wenig Wasser entzieht.

Ebensowenig wird der osmotische Druck des Blutes von alimentären Einflüssen im **Darme** geschützt. Wir wissen nämlich aus den schönen Untersuchungen von Kövesi[28]) und Höber[29]), dafs sich jede osmotische Druckdifferenz zwischen Darminhalt und Blut durch die Darmwand ausgleicht. Im unversehrten Tiere erhält der Darm eine hypotonische Lösung aus dem Magen. Dafür sorgt die Verdünnungssekretion des letzteren. Die Zweckmäfsigkeit dieses Sachverhaltes liegt auf der Hand. Der osmotische Druck des Darminhaltes wird durch die Vorgänge der Verdauung und der Zersetzung gesteigert. Würde dieser Druck schon ursprünglich hoch sein, so würde die grofse wasseranziehende Kraft des Darminhaltes viel Wasser dem Blute entziehen, da ja die Darmwand diesem Prozesse keinen Widerstand bietet; dieser Wasserstrom würde die Resorption verzögern und, wie bekannt, Durchfälle erzeugen. Wie dem auch sei, könnte die Darmwand die Verschiebung des osmotischen Gleichgewichtes, welche durch den Wasserverlust bei der Verdünnungssekretion zustande gekommen ist, nur dann korrigieren, wenn sie dem Blute aus dem Darme eine entsprechend hypotonische Lösung zuführen würde. Doch ist sie dazu nicht fähig. Durch sie gleicht sich ja jede Druckdifferenz aus. Folglich ist die Konzentration der resorbierten Lösung nur von dem osmotischen Druckunterschied zwischen Blut und Darminhalt abhängig und von den Bedürfnissen der osmotischen Konstanz des Blutes ganz unabhängig. In

der Osmoregulation spielen also weder der Magen, noch der Darm eine Rolle.

Im allgemeinen ist der durchschnittliche osmotische Druck der Nahrung gröfser als der des Blutes. Da daran im Darme nichts geändert wird, mufs der osmotische Druck in den Wegen der Resorption schwankend und im allgemeinen grofs sein. Im Chylus wird nur Fett resorbiert, daher ist es fast selbstverständlich, dafs dessen osmotischer Druck keine alimentären Schwankungen zeigt, wie dies an einer Patientin mit einer Fistel des ductus Thoracicus von Straufs[30]) nachgewiesen worden ist. Dagegen gelangen das Wasser, die Salze, die Kohlehydrate und das Eiweifs, also sämtliche osmotisch wirksamen Stoffe aus dem Darm in das Pfortaderblut. Die spärlichen Untersuchungen, die wir Fano und Bottazzi[31]) verdanken, scheinen nun zu beweisen, dafs der osmotische Druck dieses Blutes in der Tat sehr bedeutend und sehr schwankend ist. δ betrug in der Pfortader bei drei Hunden 0,602, 0,617 und 0,692°.

Bekanntlich schützt die **Leber** den Organismus vor der Überschwemmung mit gewissen resorbierten Stoffen. Es wäre also naheliegend, daran zu denken, dafs der osmotische Druck des Organismus gegen Einflüsse aus dem Verdauungskanal wenigstens teilweise von der Leber verteidigt wird. Darüber wissen wir jedoch vorläufig garnichts, doch scheint eine solche Verteidigung des Organismus nicht unbedingt notwendig zu sein, da er über Vorrichtungen verfügt, welche geringe Änderungen seines osmotischen Druckes wunderbar genau und schnell zu beseitigen imstande sind.

Loeper[21]) injizierte in die Ohrvene von Kaninchen verschiedene Flüssigkeiten. Nach der Injektion von 40 ccm destilliertem Wasser, 0,1prozentiger und 10prozentiger Kochsalzlösung und 10prozentiger Harnstofflösung fiel oder stieg δ sehr beträchtlich, wurde jedoch innerhalb drei Stunden wieder normal.

Dieser prompten Korrektion bedarf aber auch der Organismus in hohem Mafse. Denn nicht nur von aufsen wird sein osmotisches Gleichgewicht fortwährend beeinflufst, sondern auch von innen her. Der osmotische Druck des tätigen Muskels nimmt zu (Loeb)[32]). Die lebhaften Stoffwechselvorgänge in der Leber erhöhen den osmotischen Druck seines Blutes in so hohem Grade, dafs Fano und Bottazzi[31]) in dem Lebervenenblute von Hunden die aufserordentlichen Ge-

frierpunktserniedrigungen von 0,633, 0,667 und 0,722° erhielten. Im ganzen Organismus streben die Zellen im allgemeinen nach einer Erhöhung des osmotischen Druckes der sie umspülenden Gewebsflüssigkeit. Dementsprechend ist der osmotische Druck der Lymphe nach Hamburger[33], Laethes[34], Fano und Bottazzi etwas gröfser als der des Blutes. Das ist, worauf Starling[35] und ich[36] gleichzeitig und unabhängig von einander hingewiesen haben, eine natürliche Folge der allgemeinen Richtung der chemischen Prozesse des tierischen Stoffwechsels, in welchem grofse Moleküle in zahlreiche kleine zerlegt werden, während entgegengesetzte Prozesse nur eine untergeordnete Rolle spielen. Wäre der Organismus nur vor äufseren Störungen seines osmotischen Gleichgewichtes geschützt, so würde er den inneren Störungen zum Opfer fallen. Daher bedarf er einer Korrektion bereits erfolgter Veränderungen fast noch mehr als eines präventiven Schutzes.

Einen innerhalb des Organismus wirksamen Grund der Erhöhung des osmotischen Druckes erkannte Kovács[37] aus Untersuchungen, die er unter meiner Leitung angestellt hat, in der **Gewebsatmung.** Die Veränderungen des Sauerstoffgehaltes des Blutes wirken nicht nachweisbar auf dessen Gefrierpunkt. Dagegen kann in vitro δ bis über 0,80° vergröfsert werden, wenn dem Blute grofse Kohlensäuremengen zugeführt werden. Aufserdem hat sich herausgestellt, dafs der abnorm grofse osmotische Druck des kohlensäureübersättigten Blutes nach Austreibung der Kohlensäure durch Luft, oder viel wirksamer durch Sauerstoff*) auf die normale Gröfse zurückgebracht werden kann. Diese Folge der chemischen Bindung[39] der Kohlensäure im Blute kann am Menschen erkannt werden, wenn der Gefrierpunkt des Venenblutes erst unter Cautelen ermittelt wird, welche einem Entweichen der Kohlensäure möglichst vorbeugen, und diese Bestimmung wiederholt wird, nachdem durch das Blut reichlich Sauerstoff geleitet wird. Diese Versuche führen ausnahmslos zu dem Resultate, dafs die Gefrierpunktserniedrigung des Venenblutes wenigstens um 0,01° durch Sauerstoff verringert wird.

Diese Untersuchungen lenken die Aufmerksamkeit auf die osmoregulatorische Tätigkeit der **Lungen.** In den Lungen wird

*) In exakt ausgeführten Versuchen hat die specifische kohlensäureaustreibende Wirkung des Sauerstoffes A. Loewy[38] dargetan

Wasser und Kohlensäure ausgeschieden. Durch die Lungen entweichen beim Menschen täglich etwa 1000 g Kohlensäure und nur 400 g Wasser. Obgleich aufserordentlich grofse Abweichungen von diesen Zahlen vorkommen können, geben sie doch ein annäherndes Bild von der Bedeutung der osmoregulatorischen Wirkung der Atmung.

Aus dieser Wirkung ist die Tatsache erklärlich, der ich gleich am Anfange meiner Untersuchungen begegnete, in welchen die Kryoskopie zu ihrer ersten klinischen Anwendung gelangte, dafs bei insufficienter Atmung der osmotische Druck des Blutes steigt, indem dessen Gefrierpunktserniedrigung in extremen Fällen bis 0,77° zunehmen kann.[12]) Diese Erfahrung wurde durch M. Senator[40]), O. Moritz[41]), Bousquet[42]), Pace[43]) und andern an Herzkranken, durch Fano und Bottazzi und Pace in Tierversuchen bestätigt. Bei Hunden und Kaninchen haben nämlich die letztgenannten Forscher gefunden, dafs δ zufolge einer künstlichen Asphyxie

von 0,611° auf 0,630°,
„ 0,624° „ 0,645°,
„ 0,565° „ 0,620°,
„ 0,565° „ 0,605°,
„ 0,555° „ 0,675°

zunimmt.

Dafs diese Erhöhung des osmotischen Druckes in der Tat von der Kohlensäurestauung herrührt, läfst sich dadurch beweisen, dafs der osmotische Druck des Blutes in vitro zur Norm zurückgeführt werden kann, wenn durch dasselbe Sauerstoff geleitet wird.

Aufser der Kohlensäure sind besonders die stickstoffhaltigen Stoffwechselprodukte geeignet, den osmotischen Druck der Körpersäfte zu erhöhen. Ein Eiweifsmolekül, dessen Molekulargewicht 15000 und dessen Stickstoffgehalt 16% betragen würde, würde genau dieselbe Stickstoffmenge enthalten, wie 86 Moleküle Harnstoff, mit einem Molekulargewichte von 60 und einem Stickstoffgehalte von 46,7%. Daraus folgt der zwingende Schlufs, dafs der Eiweifsstoffwechsel an erster Stelle unter denjenigen Prozessen in Betracht kommt, welche den Gehalt des Körpers an gelösten Molekülen fortwährend zu erhöhen bestrebt sind. Da dessen Produkte gröfstenteils durch die Nieren entleert werden, ist es selbstverständlich, dafs die Tätigkeit der Nieren einen besonders

wichtigen Einflufs auf den osmotischen Druck des Blutes hat. Um diesen Einflufs in dem Sinne einer vollkommenen Osmoregulation auszuüben, haben aber die Nieren noch andern Anforderungen zu genügen, als denjenigen der Ausscheidung stickstoffhaltiger Stoffwechselprodukte.

5) Kidneys

Ein osmotisches Gleichgewicht erfordert die Entfernung sämtlicher überflüssigen gelösten Moleküle und der sämtlichen überflüssigen Wassermenge. Alle Drüsen entfernen aus dem Körper Lösungen, doch sind diese Lösungen, wenn wir von dem Harn absehen, alle hypotonisch oder isotonisch, und allen ist eine beschränkte Veränderlichkeit ihres osmotischen Druckes gemein. Da sie hypo- oder höchstens isotonisch sind, können sie den osmotischen Druck des Körpers steigern, jedoch nicht herabsetzen, und da ihre Konzentration nur wenig veränderlich ist, können sie sich den wechselnden Bedürfnissen des osmotischen Gleichgewichtes nur höchstens in sehr beschränkter Weise anpassen. Da aber meistens solche Einflüsse überwiegen, welche den osmotischen Druck des Organismus steigern, da andererseits die Mengen der zugeführten und der gebildeten festen Molekülen und die Menge des zugeführten und im Stoffwechsel gebildeten Wassers von einander unabhängig sind, da ferner die Wasserausfuhr durch die Haut und die Lungen in erster Reihe durch äufsere Bedingungen geregelt wird, also der Osmoregulation kaum sehr nützlich sein kann, bedarf der Organismus eines Weges, auf welchem auch zahlreiche gelöste Moleküle in wenig Wasser, und eine sehr verschiedene Anzahl gelöster Moleküle in sehr verschiedenen Wassermengen entleert werden können. Der einzige Weg, auf welchen eine Lösung den Körper verlassen kann, deren osmotischer Druck zwischen sehr breiten Grenzen veränderlich ist, und nötigenfalls auch sehr bedeutende Höhen erreichen kann, führt durch die Nieren.

Zur Erforschung der osmoregulatorischen Bedeutung der Nieren ist der erste Schritt die Beobachtung der Folgen einer vollständigen Ausschaltung der Nierentätigkeit.[12])

Extirpation of the Kidneys

Ich habe die aufserordentlich oft bestätigte Erfahrung gemacht, dafs der osmotische Druck des Blutes nach der Exstirpation beider Nieren bedeutend ansteigt. Wurde Kaninchen die Nieren nach zwei Hungertagen, an welchen aber Wasser verabreicht wurde, ausgeschnitten, so erreichte die Gefrierpunktserniedrigung des Blutes innerhalb 5 bis 6 Stunden 0,65 bis 0,75°[44]). Gleichzeitig mit dieser

raschen Zunahme des osmotischen Druckes nimmt der Wassergehalt des Blutes ebenfalls zu, während der Eiweifsgehalt des Serums und die Zahl der Blutkörperchen abnimmt (Loeper). Aus diesen Veränderungen folgt schon mit grofser Wahrscheinlichkeit, dafs die Zunahme des osmotischen Druckes nicht einem Wasserverlust zuzuschreiben ist. Beim Menschen konnte sogar festgestellt werden, dafs die Wasserverdunstung abnimmt, wenn der osmotische Druck des Blutes bei Niereninsufficienz steigt (Tauszk)[45]). Daraus folgt, dafs der osmotische Druck des Blutes nierenloser Tiere durch eine Vermehrung von gelösten Molekülen in die Höhe getrieben wird. Wie ich nachweisen konnte, ändert ein Sauerstoffstrom in Vitro an diesem osmotischen Drucke garnichts. folglich ist seine Zunahme ganz anderer Natur, als bei insufficienter Atmung. Der Kochsalzgehalt des Blutserums verändert sich nach meinen Erfahrungen und nach denjenigen von Róth und Richter[46]) zufolge der Ausschaltung beider Nieren nicht wesentlich. Dafs auch nicht andere Salze an der Zunahme des osmotischen Druckes beteiligt sind, hat Bickel[47]) daraus erkennen können, dafs die (der Ionenkonzentration entsprechende) Leitfähigkeit des Blutserums nierenloser Tiere nicht erhöht ist. Aus alledem folgt, dafs die Zunahme des osmotischen Druckes der Vermehrung organischer Moleküle zuzuschreiben ist. Dafs diese besonders aus dem Eiweifsstoffwechsel stammen, dessen Produkte durch die Nieren nicht ausgeschieden werden können, ist fast selbstverständlich, wenn man an die Ergebnisse chemischer Analysen des Blutes bei Niereninsufficienz denkt.[48]) Bewiesen wird diese Annahme dadurch, dafs wir die Zunahme des osmotischen Druckes hemmen können, wenn wir die Versuchstiere vor der Nierenausschaltung reichlich mit Kohlehydraten (Hafer) füttern. Dann erreicht die Gefrierpunktserniedrigung des Blutes innerhalb 5—6 Stunden nach der Nierenausschaltung blos 0,60—0,62°, während sie zwischen 0,65 und 0,75° variiert, wenn das Tier zwei Tage lang gehungert, also Fleisch zersetzt hat.[44])

Weiter ist noch zu bemerken, dafs die Vermehrung dieser Moleküle mit der Innervation des Muskelapparates in irgend einem Zusammenhange zu stehen scheint, da sie, wie ich beobachtet habe, durch Curare[49]) herabgesetzt werden kann.

Wie gestalten sich nun die Folgen einer einfachen Herabsetzung der Nierentätigkeit? Diese Frage wurde experimen-

teil durch Róth und Richter[46]), Pace[49]), Loeper[21]), Cloëtta[50]) usw. nach der Erzeugung toxischer Nierenkrankheiten studiert. Es ergab sich, daſs δ ebenfalls, wenn auch weniger als nach vollständiger Nierenausschaltung zunimmt. Am klarsten wurden die osmotischen Folgen einer Herabsetzung der Nierentätigkeit durch Stoffwechseluntersuchungen an Kranken von Kövesi und Róth-Schultz beleuchtet.[51]) Wenn keine Wassersucht den Fall kompliziert, so kann es vorkommen, daſs δ mäſsig vergröſsert ist, dabei aber Stoffwechselgleichgewicht besteht. In diesem Falle hat die Erkrankung die Sekretionsschwelle der Nieren höher gestellt. Die harnfähigen Stoffe müssen einen gröſseren Partialdruck erreichen, im Blute konzentrierter enthalten sein, um von den Nieren ausgeschieden zu werden. Wenn sie aber diesen Schwellenwert erreichen, dann werden sie auch vollkommen ausgeschieden.

Wenn also nur die Sekretionsschwelle der Niere für gelöste Moleküle steigt, dann wird das osmotische Gleichgewicht auf einen höheren Druck eingestellt und auf diesen reguliert.

Sind aber die Nieren stärker geschädigt, oder ist die Ernährung zu reichlich, wird also die secernierende Drüsenfläche im Verhältnis zur Zahl der zu entleerenden gelösten Moleküle zu klein, dann gesellt sich zur Retention, welche der Erhöhung der Sekretionsschwelle entspricht, eine der Insufficienz der Sekretion entsprechende. In diesem Falle steigt der osmotische Druck des Blutes stärker an, ein Stoffwechselgleichgewicht wird zur Unmöglichkeit, und die osmoregulierende Tätigkeit der Nieren wird mangelhaft.

Damit eine merkliche Störung des osmotischen Gleichgewichtes zustande komme, muſs mehr als die Hälfte des gesamten Nierenparenchyms ausgeschaltet werden. Bei Tieren sowie bei Menschen habe ich sehr oft die übrigens auch von anderen Seiten bestätigte Beobachtung gemacht, daſs der Gefrierpunkt des Blutes nach der Entfernung einer Niere normal blieb, so lange die andere Niere gesund war. Daraus folgt aber keineswegs, daſs die eine Niere vollkommen gesund sein muſs, damit δ normal bleibe. Bei heruntergekommenen, schlecht ernährten Patienten kann ein Bruchteil einer Niere zur Entleerung der wenigen gelösten Moleküle genügen, welche der Niere zugeführt werden. So betrug in einem sehr lehrreichen Falle

von Stockmann[32]) δ 0,556°, trotzdem bei der Sektion gefunden wurde, dafs die rechte Niere ganz fehlte und die linke nur im untern Pol und hin und her auch in der Rinde und der Marksubstanz gesund aussehende Reste enthielt, sonst aber durch Tuberkulose zugrunde gerichtet war. Aus ähnlichen Erfahrungen folgt, dafs wenn δ abnorm grofs ist, und diese Veränderung einem Nierenleiden zuzuschreiben ist, dieser Befund eine Störung der Funktion beider Nieren bedeutet, wenn dagegen δ normal ist, der Schlufs, dafs eine Niere intact sei, keineswegs zwingend sein kann.

Ein nicht minder wichtiger Teil der osmoregulatorischen Tätigkeit der Nieren, als die Ausscheidung der gelösten Schlacken des Stoffwechsels ist die Erhaltung des Wassergleichgewichtes. Da die Nieren gewöhnlich viel gelöste Moleküle und verhältnismäfsig wenig Wasser zu entleeren haben, mufs der osmotische Druck des Harnes meistens gröfser als der des Blutes sein. Da andererseits die relativen Mengen der gelösten harnfähigen Moleküle und des überflüssigen Wassers veränderlich sind, mufs auch der osmotische Druck des Harnes ein veränderlicher sein. Dementsprechend schwankt die Gefrierpunktserniedrigung des durch 24 Stunden gesammelten Harnes (Δ) wohlernährter gesunder erwachsener Menschen zwischen etwa 1,2 und 2,3°. Doch repräsentieren diese Grenzen keineswegs die überhaupt erreichbaren Extreme. Trinkt jemand aufserordentlich viel, so kann Δ geringer als 0,10°, trinkt er aber wenig, gröfser als 3,5° sein. Im letzten Falle herrscht eine osmotische Druckdifferenz zwischen Blut und Harn, welche (auf 37° berechnet) mehr als 40 Atmosphären erreicht! In seiner bedeutsamen Arbeit über Diurese hat Dreser[22]) zum ersten Mal auf die Mefsbarkeit der osmotischen Arbeitsleistung der Nieren auf Grund der Gefrierpunktsdifferenz zwischen Harn und Blut hingewiesen und diese Differenz mit der Kraft der Muskeln verglichen. Die absolute Kraft menschlicher Muskeln beträgt blos 8000 g pro qcm. Demgegenüber bedeutet eine Gefrierpunktsdifferenz von etwa 3,5° eine Belastung von über 41 000 g. Die Überlegenheit der osmotischen absoluten Kraft der Niere ist also recht überraschend.

O.p. of urine is greater than of blood because more solids are present & less water [illegible]

Δ. O.p. of urine varies in 24 hrs.

Wie ich nachgewiesen habe, leidet die osmotische Kraft der Nieren bei ihren Erkrankungen in derselben Weise, wie die absolute Kraft eines kranken Muskels

abnimmt[12])[19]). Tritt eine Schwäche in der osmotischen Tätigkeit der Nieren auf, so sind sie ebensowenig dazu befähigt, in die Volumeinheit des Harnwassers eine grofse Anzahl von gelösten Molekülen hineinzupressen, wie ein Mensch, dessen exspiratorische Muskeln schwach sind, nicht fähig ist, viel Luft in ein kleines Gefäfs einzublasen. Dementsprechend schwankt die Gefrierpunktserniedrigung des Harnes Nierenkranker gewöhnlich zwischen 0,60—1,2°, ist also geringer als bei gesunden Menschen, und zwar ist sie im allgemeinen umso geringer, je schwerer die Nieren erkrankt sind. O. Moritz[41]) bestätigte diese Erfahrung durch histologische Untersuchung der Nieren von verstorbenen Nierenkranken.

Doch ist die geringe Gefrierpunktserniedrigung des Harnes an sich für Nierenerkrankungen nicht absolut charakteristisch. Abgesehen davon, dafs Δ bei leichten parenchymatösen Erkrankungen innerhalb der gewöhnlichen Grenzen sich bewegen kann, und dies auch bei circumscripten Nierenerkrankungen vorkommt, habe ich z. B. bei einer schweren Nephritis scarlatinosa, und hat Kövesi[53]) bei syphilitischen Nephritiden für Δ auffallend grofse Werte erhalten. Vermutlich handelt es sich in ähnlichen Fällen um Veränderungen in den Nieren, welche gerade jenen Anteil des Nierengewebes verschonen, welcher bei der Herstellung der osmotischen Druckdifferenz zwischen Blut und Harn die Hauptrolle spielt.

Wichtiger als diese Ausnahmen sind jene Fälle, in welchen Δ gering ist, trotzdem gar kein Grund zur Annahme einer diffusen Nierenerkrankung vorliegt. Hierher gehören die physiologisch dünnen Harne und der Harn bei Diabetes insipidus.

Um vor allem mit diesem Harne fertig zu werden, sei erwähnt, dafs dessen Gefrierpunktserniedrigung aufserordentlich gering sein kann. Einmal habe ich 0,05° bei dem vermischten Harne von 24 Stunden beobachtet. Dabei kann die Gefrierpunktserniedrigung des Blutes (wie es scheint, ausnahmsweise) normal sein, meistens ist sie bis etwa 0,60 bis 0,61° gesteigert. Von einer Retention gelöster harnfähiger Stoffe ist beim Diabetes insipidus gar keine Rede. Im Gegenteil handelt es sich um Entziehung von Wasser durch die Nieren. Wenn trotz dieser pathologisch gesteigerten Wasserausfuhr der osmotische Druck des Blutes nicht bedeutend erhöht wird, so ist das einer Beschränkung der Ausfuhr auf andern Wegen, besonders aber dem osmoregulatorischen Eingreifen des Durstes und Trinkens zu verdanken. So nahm die Gefrierpunkts-

erniedrigung des Blutes bei einem Patienten von Loeper mit einer Harnmenge von 7 Liter von 0,56° auf 0,63° zu, als derselbe sechs Stunden lang nicht trinken konnte!

Abgesehen von dem Säuglingsharne, dessen Gefrierpunktserniedrigung gewöhnlich geringer ist, als die des Blutes (Roeder[51], Koeppe[55]), Lesné[56]), Gy. Grósz), ist, wie erwähnt, der Harn gesunder Menschen nach reichlichem Trinken ebenfalls stark verdünnt, sogar bis zur hochgradigen Hypotonie. Aus dieser Tatsache folgt, dafs man aus einer geringen osmotischen Druckdifferenz zwischen Blut und Harn ebensowenig den Schlufs ziehen kann, die osmotische Leistungsfähigkeit der Nieren habe abgenommen, wie man dadurch, dafs ein Muskel ruht, noch nicht berechtigt ist, auf eine Paralyse zu schliefsen. Die geringe osmotische Druckdifferenz erlangt erst dann eine pathologische Bedeutung, wenn sie unter Bedingungen zu beobachten ist, unter welchen gesunde Nieren eine grofse Druckdifferenz erzeugen würden. Dann ist sie ein sicheres Zeichen der Herabsetzung der osmotischen Leistungsfähigkeit der Nieren, der **„Hyposthenurie.“**

Um sicher entscheiden zu können, ob die osmotische Druckdifferenz zwischen dem Blute und dem Harne unter der physiologischen Höhe bleibt, ist es also notwendig, die Aufgabe zu kennen, der die Nieren gegenüberstehen. Diese ist leicht annähernd zu schätzen, wenn der Kranke sich wie ein Gesunder ernährt, und besonders nicht zu wenig feste Nahrung und zu viel Wasser trinkt. Sehr genau kann die Abnahme der osmotischen Leistungsfähigkeit, die „Hyposthenurie“, erkannt werden, wenn die Nierenerkrankung einseitig ist, und die Harne beider Nieren gesondert und gleichzeitig aufgefangen werden. Unter solchen Bedingungen erhalten beide Nieren dasselbe Blut. Sind sie beide gesund, so sind auch dementsprechend die osmotischen Drucke, sowie die übrigen Eigenschaften ihrer Sekrete fast gleich (Casper und Richter[57]), Straus[58]) usw.). Ist dagegen eine Niere krank, so hört die Gleichheit des osmotischen Druckes auf beiden Seiten auf. Den gewöhnlichen Bedürfnissen entsprechend secerniert die gesunde Niere einen Harn, dessen Gefrierpunktserniedrigung bedeutend, dagegen die kranke einen solchen, dessen Gefrierpunktserniedrigung geringer ist (Albarran[59]), Casper u. Richter[57]), Kümmell[17]), Kövesi und v. Illyés[60]) usw.).

Hyposthenuria

Bei zweiseitigen Nierenkrankheiten besitzen wir keine so genaue Kontrolle, wie bei den einseitigen, und wenn auch nur selten Zweifel am Bestehen einer Hyposthenurie aufkommen können, kann eine mit wissenschaftlicher Strenge durchgeführte Entscheidung nur durch einen entsprechenden Versuch erlangt werden.

Theoretisch gedacht wäre es zweckmäfsig, den osmotischen Druck des Harnes nach streng vorgeschriebener Probeernährung zu untersuchen. Doch scheinen die Ergebnisse solcher Versuche nicht befriedigend zu sein, was begreiflich ist, wenn wir bedenken, von wie mannigfaltigen Einflüssen die Ausscheidung fester Stoffe und des Wassers durch die Nieren abhängen. Zu guten Resultaten führt dagegen die Beobachtung der Wirkung reichlicher Wasserzufuhr auf den Harn. Osmotisch schwache Nieren sind nicht nur einen stark konzentrierten Harn zu bereiten unfähig, sie können auch den Harn nicht hochgradig verdünnen.[41]) Die Veränderlichkeit ihres Harngefrierpunktes wird immer geringer, in extremen Fällen geht sie sogar ganz verloren. Dann wird der osmotische Druck (sowie die übrigen Eigenschaften) des Harnes einzig und allein von dem Zustande der Nieren bestimmt und durch die Bedürfnisse des Organismus in gar keiner Weise beeinflufst.[61]) Dementsprechend zeigt der Harn dieselben Eigenschaften an den verschiedensten Tageszeiten, unter den verschiedensten Bedingungen. Diesen Zustand der Nieren können wir leicht diagnostizieren, wenn wir dem Patienten grofse Wassermengen verabreichen. Methodisch wurden solche Untersuchungen unter meiner Leitung bei zweiseitigen Nierenkrankheiten durch Kövesi und Róth-Schultz[62]) ausgeführt. Sie ergaben folgendes. Nach dem Trinken von 1,8 Liter Salvatorwasser sinkt Δ beim gesunden Menschen rasch bis oder unter 0.10°, während Δ bei parenchymatösen Nierenerkrankungen kaum verändert wird. Daraus folgt, dafs es ein Irrtum wäre, anzunehmen, dafs die Gefrierpunktserniedrigung nephritischer Harne immer geringer sei, als die gesunder Harne. Dies trifft nur solange zu, bis die Untersuchungsperson nicht viel trinkt. Wenn dagegen viel getrunken wird, so sind es gerade die gesunden Nieren, deren Harn einen geringeren osmotischen Druck ausübt. So war in den Untersuchungen von Kövesi und v. Illyés z. B. in einem Falle linksseitiger

Pyonephrose erst Δ links 0,49° und rechts 1,63°, nach reichlichem Trinken dagegen links 0,34° und rechts 0,08°. In einem anderen Falle ebenfalls linksseitiger Pyelonephritis Calculosa betrug Δ links 0,79° und rechts 1,16°, nach reichlichem Trinken dagegen links 0,60° und rechts 0,31° usw.

Einen genaueren Einblick in die krankhafte osmotische Tätigkeit der Nieren erhalten wir, wenn wir sowohl die Gefrierpunktserniedrigung des Harnes bei gewöhnlicher Ernährung, als das Ergebnis der Verdünnungsversuche berücksichtigen. Dann ergibt sich folgendes:

	die konzentrierende Kraft ist:	die diluierende Kraft ist
bei nephritis parenchymatosa	stark vermindert	stark vermindert
bei nephritis interstitialis	weniger vermindert	fast normal
bei kompensiertem Herzfehler	normal	normal
bei der Stauungsniere	normal	vermindert
beim Diabetes insipidus	aufgehoben	normal

Bei unsern Ausführungen über die Hyposthenurie sind wir von der Annahme ausgegangen, dafs der Harn dieselbe Anzahl von gelösten Molekülen enthält, welche von den Nieren ausgeschieden worden sind, und dafs eine Harnmenge die Summe derjenigen Anzahl von gelösten Molekülen enthält, welche in den einzelnen, die gegebene Harnmenge zusammensetzenden Portionen enthalten waren. Eine weitere Annahme ist, dafs der Gehalt des Harnes an gelösten Molekülen während der kryoskopischen Untersuchung keine Veränderung erfährt. Diese Annahmen sind nun, wie Koeppe[63]) ausgeführt hat, nicht einwandsfrei. Vor allem kann, wie darauf zuerst Hamburger[64]) aufmerksam gemacht hat, während der kryoskopischen Untersuchung ein Verlust des Harnes an gelösten Molekülen eintreten, wenn bei der Abkühlung des Harnes Harnsäure und harnsaure Salze ausfallen. Der Fehler, welcher daraus resultieren kann, kann bis 0,03° erreichen. Aufserdem aber tritt auch eine Veränderung in der Anzahl der gelösten Moleküle + Jone ein, wenn verschiedene Harnportionen zusammengegossen werden. Ist eine Portion sauer, die andere dagegen alkalisch, so treten chemische Reaktionen auf, welche die Zahl der Moleküle verändern. Enthält eine Portion viel, die andere wenig Salze, so tritt eine Veränderung der Salzkonzentration ein, welche ihrerseits mit einer Veränderung des Grades der elektrolytischen Dissociation einhergeht. Daraus folgt, dafs die osmotische Druckdifferenz zwischen entleertem Harn und Blut nicht dieselbe zu sein braucht, welche in den Nieren hergestellt wurde. Doch beträgt die mögliche Differenz

nicht viel. Unter meiner Leitung hat Elfer aufserordentlich verschieden zusammengesetzte Harnportionen vermengt und die Differenz zwischen dem erhaltenen und berechneten Gefrierpunkt festgestellt. Die gröfste Differenz erreichte nicht 0,10°. Bei der Kryoskopie des Harnes bei physiologisch-pathologischen und klinischen Untersuchungen können nur recht bedeutende Veränderungen von Δ Gewicht haben. Daher hat ein Fehler von im schlimmsten Falle 0,10° bei diesen Bestimmungen nur ein ganz theoretisches Interesse. Aus den klaren Resultaten unserer Untersuchungen geht am besten hervor, dafs dieser Fehler bei dem von uns verfolgten Zwecke ruhig vernachlässigt werden kann.

Aus den auseinandergesetzten Tatsachen folgt, dafs die Nieren ihre osmoregulatorische Tätigkeit dadurch entfalten, dafs sie 1. den gesamten Überschufs des Blutes an gelösten harnfähigen Molekülen beseitigen und 2. dem Harne einen osmotischen Druck erteilen, bei welchem die Harnwassermenge den Bedürfnissen des Wassergleichgewichtes des Organismus genau entspricht.

Es erübrigt noch zu beleuchten, in welcher Weise die Osmoregulation des Organismus leidet, wenn diese beiden Funktionen einzeln oder zusammen eine Störung erfahren.

Bei circumscripten Nierenkrankheiten wird, wenn diese eine gewisse Ausdehnung erreichen, die Ausfuhr gelöster Moleküle beeinträchtigt, während die verschonten Nierenteile eine weitgehende Anpassungsfähigkeit an die Bedürfnisse des Wassergleichgewichtes besitzen. Ähnlich verhalten sich die Veränderungen der hier in Betracht gezogenen Nierenfunktionen bei der Schrumpfniere, wenn bereits eine gewisse Niereninsuffiecienz besteht, aber noch keine Wassersucht vorhanden ist.

Bei beschränkter Permeabilität der Nieren für gelöste Moleküle ist die Ausfuhr derselben durch den Harn beschränkt: es entsteht „**molekulare Oligurie**“, welche aber aus der Berücksichtigung des Gefrierpunktes und der Menge des Harnes erst dann erkannt werden kann, wenn sie sehr hochgradig ist, da die Zahl der täglich entleerten gelösten Moleküle auch beim Gesunden aufserordentlich schwankt. Sehr leicht kann dagegen die Retention gelöster Moleküle aus dem Gefrierpunkte des Blutes erkannt werden. Wie ich, und in besonders zahlreichen Fällen von nephritis interstitialis Strauss beobachtet haben, wird δ gröfser als 0,58 und kann sehr beträchtliche Werte erreichen. Ein einzigesmal habe

ich 1,02° gefunden![65]) Dem erhöhten osmotischen Drucke des Blutes entsprechend haben nun die hierher gehörigen Patienten ein gesteigertes Durstgefühl, und die Neigung, viel zu trinken. Wären die Nieren osmoregulatorische Organe **im wahren Sinne des Wortes**, dann wäre unter solchem Verhältnis nichts einfacher, als die Herstellung des normalen osmotischen Druckes des Blutes. Die Anpassungsfähigkeit der Nieren an die Bedürfnisse des Wassergleichgewichtes ist ja ziemlich erhalten. Wenn auch die konzentrierende Kraft meistens merklich herabgesetzt ist, können Schrumpfnieren selbst noch eine Gefrierpunktserniedrigung von über 1,5° im Harne herstellen, wenn sie dazu (z. B. durch Durchfälle) gezwungen werden. Wären sie wirklich osmoregulatorische Organe, dann würden sie den osmotischen Druck des Harnes etwas höher stellen, eine entsprechende Wasserretention bedingen und das Plus an gelösten Molekülen im Blute in einem Plus an Wasser lösend, den osmotischen Druck des Blutes herstellen. Dann würde allerdings das Wassergleichgewicht des Organismus verschoben werden: es würde hydrämische Plethora und Wassersucht entstehen. Doch geschieht grade das Gegenteil: die Nieren erhalten das Wassergleichgewicht auf Kosten des osmotischen Gleichgewichtes. Der Polydypsie entsprechend entsteht eine Polyurie und die Zunahme der Gefrierpunktserniedrigung des Blutes, die Folge der Retention gelöster Moleküle, wird nicht korrigiert.

Diese Tatsache wirft ein scharfes Licht auf die osmoregulatorische Tätigkeit der Nieren. **Die Nieren passen die Wasserausscheidung nicht den Bedürfnissen des osmotischen, sondern denen des Wassergleichgewichtes an.** Wenn sie unter physiologischen Verhältnissen dennoch sehr wesentlich dazu beitragen, den normalen osmotischen Druck zu erhalten, so liegt dies daran, dafs sie zugleich sämtliche festen harnfähigen Moleküle ausscheiden. Wenn sie aber diese Aufgabe nur unvollkommen erfüllen, so richten sie ihre wasserausscheidende Tätigkeit nicht nach der daraus resultierenden Verschiebung des osmotischen Gleichgewichtes ein, sondern scheiden das Wasser in ganz unveränderter Weise weiter ab, und bringen sogar die übrige Osmoregulierung zum Versagen.

Die Wirkung dieser Osmoregulierung kommt sogleich zum Vorschein, wenn aufser der Permeabilität

der Nieren auch ihr Anpassungsvermögen an die Bedürfnisse des Wassergleichgewichtes leidet. Dies ist besonders bei der parenchymatösen Nierenentzündung der Fall.

Bei dieser führt die Retention gelöster Moleküle ebenso eine Polydypsie herbei, wie bei der Schrumpfniere. Aufserdem nimmt die Wasserabgabe durch Verdunstung ab, da jedes retinierte gelöste Molekül seine wasseranziehende Kraft zur Wirkung gelangen läfst. Recht auffallend zeigt sich das, wenn man Gesunde und Nierenkranke, bei welchen bereits eine Retention gelöster Moleküle stattfindet, auf der Wage eine gröfsere Wassermenge trinken läfst. Bei Gesunden zeigt sich sogleich eine der Verdunstung entsprechende rasche Gewichtsabnahme, während diese beim Nephritiker sehr langsam erfolgt (Tauszk). Die Polydypsie und die Hemmung der Verdunstung sind sehr wirksame osmoregulatorische Faktoren soweit es sich um eine Herabsetzung des osmotischen Druckes handelt, indem sie den überflüssigen festen Molekülen eine entsprechende Wassermenge zuführen. Der Gefrierpunkt des Harnes hängt bei parenchymatöser Nephritis ganz, oder fast ganz von dem Zustande der Nieren ab, und reagiert weder auf Trinken, noch auf Entziehung des Trinkwassers, kann also auch nicht auf die Abnahme der Verdunstung reagieren. Daraus folgt, dafs in dem Kampfe zwischen den eigentlichen Regulatoren des osmotischen Druckes, und dem Regulator des Wassergleichgewichtes, also den Nieren, die ersteren den Sieg davontragen: der osmotische Druck des Blutes wird nur verhältnismäfsig wenig verändert, und es kommt zur Entwickelung einer hydrämischen Plethora, es entsteht also Wassersucht.

In dieser Theorie des nephritischen Hydrops erscheint letzteres als das Resultat einer Regulation des osmotischen Druckes bei Vermehrung der gelösten Moleküle des Organismus zufolge einer mangelhaften Entleerung derselben. Das primäre ist also die Retention fester Stoffe. Das sekundäre die Retention von Wasser. Die Bedingung, welche diese Retention ermöglicht, ist der Verlust der Anpassungsfähigkeit der Nieren an die Bedürfnisse des Wassergleichgewichtes.

Ein schlagender Beweis der Richtigkeit dieser Erklärung der Nierenwassersucht wurde durch Kövesi und Róth-Schultz geliefert. Sie verabreichten Nierenkranken mit

Nature of Renal Dropsy

mäfsiger Wassersucht eine genau abgemessene Kost. Während dieselbe unverändert blieb, nahm das Körpergewicht tagtäglich gleichmäfsig zu. Als nun die Eiweifszufuhr oder die Kochsalzzufuhr bedeutend erhöht wurde, während die täglich aufgenommene Wassermenge dieselbe blieb, trat eine auffallende Beschleunigung der Gewichtszunahme ein, die einer ebenso auffallenden Zunahme der Oedeme entsprach. Dabei blieb die Wasserzufuhr die nämliche, wie zuvor, und die Harnmenge zeigte gar keine Veränderung. Folglich konnte die hochgradigere Wasserretention nur von einer geringeren Verdunstung herrühren, welche ihrerseits nur eine Folge der Vermehrung der im Körper zurückgehaltenen Eiweifsstoffwechselprodukte oder Salzmoleküle sein konnte. Ähnliche Beobachtungen wurden in Frankreich wiederholt mitgeteilt. Achard[66]) u. Loeper, Claude u. Manté[67]) Widal[69]) usw. konnten Oedeme zur Entwickelung und zum Verschwinden bringen, je nachdem sie die Kochsalzzufuhr Nierenkranker steigerten oder beschränkten.

Da die Retention gelöster Moleküle allein zu keiner Wassersucht führt, und Wassersucht nur bei gleichzeitiger Störung der Anpassungsfähigkeit der Nieren in der Wasserausscheidung auftritt, könnte man geneigt sein, anzunehmen, dafs nur diese eine wesentliche Rolle in der Genese der Nierenwassersucht spielt, während die Retention fester Moleküle nicht in das Wassergleichgewicht störend eingreift. Um diese Annahme zu widerlegen oder sie zu beweisen, wäre die Untersuchung von Fällen erforderlich, in welchen die Anpassungsfähigkeit der Nieren an die Bedürfnisse des Wassergleichgewichtes verloren gegangen ist, ihre Permeabilität für feste Stoffe dagegen verschont blieb. Bei Nierenkrankheiten kommen solche Fälle kaum vor, doch können sie künstlich erzeugt werden. Dazu ist nur erforderlich, dafs jede osmotische Druckdifferenz zwischen Harn und Blut nach der Sekretion des Harnes durch einen nachträglichen Ausgleich zum Verschwinden gebracht werde. Bezüglich der Darmschleimhaut haben wir bereits erwähnt, dafs sich jede Druckdifferenz zwischen Darminhalt und Blut durch dieselbe ausgleicht. Würden also die Harnleiter in den Darm geführt, so würde so ein Ausgleich zustande kommen, und dann würde das Tier durch den Mastdarm einen Harn entleeren, der dem Blute immer isotonisch wäre, ob das Tier viel trinkt, oder durstet. Nach dieser Operation würde

Nephritic pt. w. slight dropsy — kept food same, wt. increased; increased albumen & salt — wt. increased rapidly (urine remains normal) ∴ the dropsy is due to greater retention of water, due to albumen products or NaCl.

You can cause dropsy to disappear by giving NaCl

Further objection to theory :—

But, conduct ureters into small intestine, to make the urine always isotonic, ... Ectopia Vesicae

eine Anpassung des osmotischen Druckes des Harnes an die Bedürfnisse des Organismus ausgeschlossen sein, während die Permeabilität der Nieren für feste Stoffe normal bleiben würde.

Dieser Versuch wird bei der Operation der Ektopia vesicae nach **Maydl** verwirklicht. Die Harnleiter münden dann in den Mastdarm. Wie ich in zwei solchen Fällen, die ich Prof. v. Herczel verdanke, erfuhr, tritt im Mastdarm in der Tat ein Diffusionsprozeſs ein, welcher den Harn ganz oder fast ganz isotonisch macht. Trotzdem ist keine merkliche Störung des Wassergleichgewichts des Körpers zu verzeichnen. Es muſs also angenommen werden, daſs der Verlust der Anpassungsfähigkeit der Nieren durch die Anpassungsfähigkeit der übrigen Organe, welche Wasser abscheiden, für das Wassergleichgewicht unschädlich gemacht wird, und daſs es zur Entwicklung von Nierenwassersucht unbedingt notwendig ist, daſs sowohl eine Insufficienz der Nieren bei der Ausscheidung gelöster Moleküle, wie eine tiefgehende Störung ihrer Anpassungsfähigkeit an die Bedürfnisse des Wassergleichgewichtes zusammenwirken.

Result of Expt.

Dieser Auffassung der Genese der Nierenwassersucht scheint die Tatsache zu widersprechen, daſs bei mechanisch bedingter Anurie die Ausfuhr fester Moleküle und Wasserausscheidung durch die Nieren tagelang stocken können, daſs scheinbar beide Bedingungen der Nierenwassersucht im höchsten Grade vorhanden sein können, ohne daſs Wassersucht entstehen würde. Vielleicht könnten folgende Beobachtungen, wenn sie weitere Bestätigung erfahren würden, zur Erklärung dieser merkwürdigen Tatsache führen. Bei einem bis dahin scheinbar gesunden, äuſserst kräftigen, wohlernährten Manne trat im Anschluſs an Nierenkolik Anurie ein. Am dritten Tage der Anurie fand Kövesi einen Blutgefrierpunkt von 0,56°. Urämische und hydropische Erscheinungen fehlten vollständig. In einem andern Falle fand Israel[69]) nach viertägiger Anurie zufolge einer Verödung der rechten und Steinokklusion der linken Niere einen Blutgefrierpunkt von 0,575°. In diesen Fällen war keine Wassersucht vorhanden, folglich war das Volumen der Körpersäfte nicht merklich vergröſsert. Dabei war auch die molekulare Konzentration des Blutes normal. Daraus folgt, das eine erhebliche Vermehrung der gelösten Moleküle des Blutes ebenfalls nicht zustande ge-

Another difficulty — Anuria not followed by dropsy

kommen ist, dafs also diejenige Folge der Niereninsufficienz, welche eigentlich als Ursache der Nierenwassersucht anzusehen ist, fehlte. Warum sie fehlte, bleibt freilich eine offene Frage. Dafs bei der mechanischen Harnsperre ganz besondere Verhältnisse vorhanden sind, geht auch aus dem grofsen Unterschied zwischen den Erscheinungen, an welchen solche Patienten zu Grunde gehen und der gewöhnlichen Urämie hervor, auf welchen neuerdings Ascoli[70]) mit Nachdruck hingewiesen hat. Vielleicht werden weitere Untersuchungen zwischen dem gewöhnlichen Fehlen einer wahren Urämie, dem Fehlen der Wassersucht und dem unveränderten Blutgefrierpunkt einen innigen Zusammenhang erkennen lassen.

Ich habe in der gegebenen Auswahl derjenigen Kenntnisse, welche der physiologisch-pathologischen und klinischen Anwendung der Kryoskopie zu verdanken sind, im wesentlichen eine Skizze des osmotischen Gleichgewichtes homoiosmotischer Tiere zu entwerfen versucht. Diese Skizze ist zweifellos lückenhaft. Vielleicht wird sie in der Zukunft nicht nur Ergänzungen, sondern auch mancherlei Umänderungen erfahren müssen. Aufserdem erstreckt sie sich nur auf die Berücksichtigung des gesamten osmotischen Druckes, womit aber nur ein ganz kleiner Teil desjenigen Gebietes erschlossen ist, dessen erfolgreiche Bearbeitung die physikalische Chemie als eine vielleicht gar nicht weitliegende Möglichkeit in Aussicht stellt. Der Organismus enthält in seinen Säften gelöste Moleküle aufserordentlich verschiedener chemischer Beschaffenheit, deren Partialdrucke den gesamten osmotischen Druck zusammensetzen. Wenn sie auch für diesen gleichwertig sind, ist ihre physiologische Bedeutung sehr verschieden. Physikalisch-chemische Untersuchungen in diesem Sinne, also zur Erforschung der einzelnen Partialdrucke unter physiologischen Verhältnissen, sowie nach experimentellen Eingriffen und unter pathologischen Bedingungen fehlen noch fast ganz. Was aber bis jetzt geleistet wurde, hat bereits eine ziemlich breite und sichere Grundlage zur klinischen Anwendung der Kryoskopie zu praktischen Zwecken geschaffen, damit aber ist die Wirkung des genialen Werkes von van't Hoff bis an die Grenze der praktischen Medizin gelangt.

„Niemals seit der Periode, welche der Entdeckung des Gesetzes der Erhaltung der Energie unmittelbar nachfolgte,

schien die Aussicht auf Fortschritt in der Physiologie glänzender als jetzt, was zum grofsen Teil der Anwendung der physikalischen Chemie auf die Lebensprobleme zu verdanken ist." Diese glänzende Aussicht, wie sie der um die neue Richtung der Biologie hochverdiente Forscher J. Loeb bezeichnet, eröffnet auch der klinischen Forschung neue Bahnen. Noch ist jedem bedeutenderen Fortschritt der Physiologie ein solcher der Medizin gefolgt, und wie bescheiden auch die praktische Bedeutung der Kryoskopie vorläufig noch erscheinen dürfte, die prinzipielle Bedeutung kann sie doch beanspruchen, der physikalisch-chemischen Forschungsrichtung Eingang in die Klinik verschafft zu haben.

Literaturverzeichnis.

[1]) Van't Hoff, Acht Vorträge über physikalische Chemie, gehalten auf Einladung der Universität Chicago. 1902.

[2]) Zum eingehenden Studium verweisen wir auf folgende Werke:
Ostwald, Lehrbuch der allgemeinen Chemie.
„ Grundrifs der allgemeinen Chemie. 1899.
Nernst, Theoretische Chemie. 1900.
Raoult, Kryoskopie Scientia, octobre 1901.
Cohen, Vorträge für Ärzte über physikalische Chemie. 1901.
Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre in der Medizin. 1902.
Höber, Physikalische Chemie der Zelle. 1902.

[3]) M. Traube, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1867, S. 87.

[4]) Pfeffer, Osmotische Untersuchungen. 1877.

[5]) H. de Vries, Jahrbücher f. wiss. Botanik, 1884. 14. S. 519.

[6]) Hamburger, Arch. f. Anat. u. Physiol., 1886. Phys. Abt. S. 466 u. 1887 S. 31.

[7]) Van't Hoff, Ztschr. f. physikalische Chemie. 1. 1887. S. 481.

[8]) Arrhenius, Ztschr. f. physik. Chemie. 1. 1887. S. 631.

[9]) Nernst u. Abegg, Ztschr. f. physik. Chemie. 27. 1898. S. 687.

[10]) Zickel, Klinische Osmologie, Berlin 1902.

[11]) Rault l. c. und Claude et Balthazar, Kryoskopie des Urines, Paris 1901.

[12]) A. v. Korányi, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 33.

[13]) Pflüger, Pflüger's Arch. Bd. 6, 1872. S. 43.

[14]) Róth, Engelmann's Arch. f. Physiol. 1899. S. 416.

[15]) Bottazzi, Arch. ital. de Biol. 28. 1897. S. 61.

[16]) Rodier, Travaux des laboratoires d'Arcachon. 1899.

[17]) Kümmell u. Rumpel, Bruns. Beitr. z. klin. Chir. 37. 1903. S. 782.

[18]) Ardin-Delteil C. R. de l'Académie des sciences. 1900 novembre.
[19]) Strauss, Die chron. Nierenentzündungen. Berlin 1902.
[20]) Viola cit. bei Hamburger l. c.
[21]) Loeper, Mécanisme régulateur de la composition du sang. Paris 1903.
[22]) Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 29. 1892. S. 303.
[23]) Mayer, Presse Médicale 1900. pg. 59, 212.
[24]) Nagelschmidt, Ztschr. f. klin. Med. Bd. 42, 1901. S. 271.
[25]) Winter, Arch. de Physiologie. 1896.
[26]) Róth u. Strauss, Ztschr. f. klin. Med. 37. 1899. 2.
[27]) Strauss, 18. Kongr. f. inn. Med. 1900.
[28]) Kövesi, Zbl. f. Physiol. 1897. 11. S. 553.
[29]) Höber, Pflüger's Arch. 70. 1898. S. 624.
[30]) Strauss. Deutsche med. Wschr. 1902. S. 464.
[31]) Fano u. Bottazzi, Arch. ital. de Biologie, XX. 1896 p. 45.
[32]) J. Loeb, Pflüger's Arch. 71. 1898. S. 457.
[33]) Hamburger, Ztschr. f. Biol., 1894. S. 178.
[34]) Laethes, Journ. of Physiol. 1896. S. 1.
[35]) Starling, Journ. of Physiol. 1894. p. 267.
[36]) A. v. Korányi, Vortrag, gehalten in 1895 in der physiol. Sektion des Vereines für Naturwissenschaften in Budapest.
[37]) Kovács, Orvosi Hetilap, 1896 Juni, Berl. klin. Wschr. 1902, No. 16.
[38]) Loewy, Berliner klin. Wschr. 1903. No. 3.
[39]) vgl. Brandenburg, Ztschr. f. klin. Med. Bd. 45. 1903. H. 3—4.
[40]) M. Senator, Deutsche med. Wschr. 1900. No. 3.
[41]) O. Moritz, St. Petersburger med. Wschr. 1900. No. 22—23.
[42]) Bousquet, Recherches kryoskopiques sur le sérum sanguin. Paris 1899.
[43]) Pace, Dell' obbietto e dei Limiti della Crioscopia Clinica. Napoli 1903.
[44]) A. v. Korányi, Berl. klin. Wschr. 1899. No. 5.
[45]) Tauszk, S. 49.
[46]) Róth u. Richter, Berl. klin. Wschr. 1899. No. 30.
[47]) Bickel, Münchener med. Wschr. 1902. No. 20.
[48]) vgl. besonders Strauss' chronische Nierenentzündungen.
[49]) A. v. Korányi, Berl. klin. Wschr. 1899. No. 36.
[50]) Cloetta, Arch. f. exp. Path. u. Pharmac. Bd. XLVIII.
[51]) Kövesi u. Róth-Schultz, Vorträge, gehalten in der Gesellschaft der Ärzte zu Budapest 1902 u. 1903.
[52]) Stockmann, Monatsber. f. Urologie. 1903.
[53]) Kövesi, Ges. d. Ärzte zu Budapest. 1903.
[54]) Roeder, Berl. klin. Wschr. 1902.
[55]) Koeppe, Berl. klin. Wschr. 1901. No. 28.
[56]) Lesné et Merklen, Soc. de Biologie. 1901.
[57]) Casper u. Richter, Funktionelle Nierendiagnostik. Berlin 1901.
[58]) Strauss, Münch. med. Wschr. 1902.
[59]) Albarran, Bousquet, Bernard, Ann. des Mal. des Organes génitourinaires. 1899.
[60]) Kövesi u. Illyés, Berl. klin. Wschr. 1902. No. 25.
[61]) A. v. Korányi, Zbl. f. d. Krankh. d. Harn- u. Sexualorgane. 1900.
[62]) Kövesi u. Róth-Schultz, Berl. klin. Wschr. 1900. No. 15.

[63]) Koeppe, Berl. klin. Wschr. 1901. No. 28.
[64]) Hamburger, Zbl. f. inn. Med. 1900 März.
[65]) A. v. Korányi, Pester med. Chir. Presse. 1898. No. 52 u. Ungar. med. Presse. 1898. No. 13—15.
[66]) Achard et Loeper, Soc. de Biol. 1901. Mars, Sem. méd. 1902. pg. 157.
[67]) Claude et Manté, ibid.
[68]) Vidal etc. Soc. méd. des Hop. de Paris. 1903. S. Sem. méd. 1903.
[69]) Israel, Mitteilungen aus den Grenzgebieten d. Med. u. Chir. 1903. Bd. II. S. 173.
[70]) Ascoli, Vorlesungen über Urämie. 1903.

Druck von Leonhard Simion Nf. in Berlin SW.

Von der

Modernen ärztlichen Bibliothek

sind gleichzeitig erschienen:

Heft 2. Dr. Albers-Schönberg, Hamburg: Wert der Röntgenuntersuchung für die innere Medizin.

Heft 3. Prof. Dr. W. Freund, Berlin: Über Neurasthenia hysterica und die Hysterie der Frau.

Im Jahre 1904 werden ferner folgende Hefte ausgegeben:

Prof. Dr. Straufs, Berlin: Bedeutung der Kryoskopie für die Diagnose und Therapie der Nierenkrankheiten.

Dr. Loewenhardt, Breslau: Verwertung der elektrischen Leitfähigkeit für die Diagnostik, speziell bei Nierenkrankhaiten.

Priv.-Doz. Dr. Neuberg, Berlin: Neue Methoden der chemischen Harnuntersuchung.

Dr. Beyer, Dresden: Über die Verwendung kolloider Metalle in der Medizin.

Dr. Carl Oppenheimer, Berlin: Bedeutung der Fermente für den Stoffwechsel.

Prof. Dr. Sandmeyer, Berlin: Zweckmäfsigste Ernährung der Diabetiker.

Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Ehrlich, Frankfurt a. M.,
Dr. Morgenroth, Frankfurt a. M.,
Dr. Sachs, Frankfurt a. M.: Aus dem Gebiete der Serumforschung. (Bakterieide und antitoxische Substanzen.)

Prof. Dr. Wassermann, Berlin: Praktisch wichtige Ergebnisse der neuen biologischen Forschungen.

Dr. Carl Bruck, Berlin: Wesen, Bedeutung und experimentelle Stützen der Ehrlichschen Seitenkettentheorie.

Stabsarzt Dr. Hetsch, Berlin: Die Grundlagen der Serodiagnostik und deren Bedeutung für den Praktiker.

Prof. Dr. Homén, Helsingfors: Über den Einflufs der Bakterientoxine auf die verschiedenen Gewebe des menschlichen Organismus.

Prof. Dr. Proskauer, Berlin: Wasser als Krankheitserreger.

Oberstabsarzt Dr. Martini, Berlin: Insekten als Krankheitsübertrager.

Geh. Rat Prof. Dr. Dönitz, Berlin: Prophylaxe bei Infektionskrankheiten.

Dr. Blaschko, Berlin: Prophylaxe der Geschlechtskrankheiten.

Prof. Dr. Tavel, Bern: Wundinfektion und deren Prophylaxe.

Geh. Rat Prof. Dr. Loeffler, Greifswald: Tuberkulose und Perlsucht.

Prof. Dr. H. Rosin, Berlin: Cytodiagnostik des Blutes und anderer Körperflüssigkeiten.

Prof. Dr. Spies, Posen: Erzeugung und physikalische Eigenschaften der Röntgenstrahlen.

Prof. Dr. Beck, New York: Wert der Röntgenuntersuchung für die Chirurgie.

Prof. Dr. Markwald, Berlin: Radio-aktive Substanzen.

Priv.-Doz. Dr. Jensen, Breslau: Physiologische Einwirkungen des Lichtes auf den menschlichen Organismus.

Prof. Dr. Lang, Wien: Finsentherapie.

Geh. Med. Rat Prof. Dr. Brieger, Berlin, Dr. Martin Meyer, Berlin: Licht als Heilmittel.

Geh. Med. Rat Prof. Dr. Brieger, Berlin, Dr. Laqueur, Berlin: Moderne Hydrotherapie.

Prof. Dr. Jacob, Berlin: Wissenschaftliche Grundlagen der Mechanotherapie.

Priv.-Doz. Dr. Magnus-Levy, Berlin: Organtherapie.

Prof. Dr. Löwy, Berlin: Sauerstofftherapie.

Prof. Dr. Bier, Bonn: Lokale Hyperämie als Heilmittel.

Priv.-Doz. Dr. Rothmann, Berlin: Neue Entdeckungen auf dem Gebiete der Gehirn- und Rückenmarksanatomie und deren Bedeutung für die Pathologie der Nervenkrankheiten.

Prof. Dr. Mendel, Berlin: Progressive Paralyse der Irren.

Geh. Med. Rat Prof. Dr. Eulenburg, Berlin: Hysterie des Kindes.

Dr. A. Moll, Berlin: Sexuelle Perversionen und Geisteskrankheit.

Prof. Dr. Rosenheim, Berlin: Neue Untersuchungsmethoden bei Erkrankungen des Magendarmkanals.

Dr. J. Boas, Berlin: Anzeigen und Grenzen für chirurgische Eingriffe am Magen.

Dr. H. v. Schrötter-Kristelli, Wien: Bronchioskopie.

Dr. Karewski, Berlin: Anzeigen und Grenzen für chirurgische Eingriffe an der Lunge.

Prof. Dr. A. Baginsky, Berlin: Aufgaben des Schularztes.

Justizrat Sello, Berlin: Die juristische Verantwortlichkeit des Arztes.

Reichstagsabgeordneter Dr. Mugdan, Berlin: Die Stellung der Ärzte zur sozialpolitischen Gesetzgebung.

Dr. L. Feilchenfeld, Berlin: Für den Praktiker wichtige Fragen aus dem Versicherungswesen.

DRUCK VON LEONHARD SIMION NF. BERLIN SW.